Marseille 218

Jean-Pierre REMACLE-BONNET
interne des hôpitaux

ASPECTS IMMUNOLOGIQUES DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES EVOLUTIVES:

Hépatite chronique évolutive, cirrhose cryptogénétique, cirrhose biliaire primitive.

(à propos de l'étude de onze observations)

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545820_0011

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

218

ASPECTS IMMUNOLOGIQUES DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES EVOLUTIVES:

Hépatite chronique évolutive, cirrhose cryptogénétique, cirrhose biliaire primitive.

(à propos de l'étude de onze observations)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

LE 1er JUILLET 1971

PAR

Jean-Pierre REMACLE-BONNET

Né le 2 Février 1942 à Marseille
Interne des Hôpitaux

pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur H. MONGES	Président
	M. le Professeur R. DEPIEDS	Assesseurs
	M. le Professeur H. SARLES	
	M. le Professeur Agrégé A. MONGES	
	M. le Professeur Agrégé J.P. DELMONT	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

DOYEN : H. ROUX
Doyen Honoraire : G. MORIN
Assesseurs : G. SERRATRICE, H. PAYAN, R. DEPIEDS et R. DEVIN
Attaché Principal, Responsable des Services Administratifs : P. MOUCHET

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs titulaires

MM.	APPAIX	Clinique oto-rhino-laryngologique
	AUDIER	Clinique médicale B et gérontologie
	BERNARD R.	Clinique médicale infantile
	BOUDOURESQUES..	Clinique de neurologie
	BOUYARD	Pharmacologie
	BRAHIC	Bactériologie et Virologie
	CARCASSONNE	Clinique chirurgicale
	CHARPIN	Clinique pneumo-phtisiologique
	CORRIOL	Physiologie
	DEPIEDS	Immunologie
	DERRIEN	Chimie biologique
	DESANTI	Médecine sociale
	DEVIN	Séméiologie chirurgicale
	DONNET.....	Médecine expérimentale
	DOR	Clinique de chirurgie thoracique
	DUBOULOZ	Physique
	DUCASSOU	Clinique urologique
	FARNARIER	Ophtalmologie
	GASTAUT	Anatomie pathologique
	GERARD	Thérapeutique
	GRANJON	Pathologie chirurgicale
	GRISOLI	Anatomie
	HADIDA	Clinique dermatologique
	HENRY	Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale
	HOUEL	Chirurgie thoracique et chirurgie du coeur
	IMBERT	Chirurgie générale
	JAYLE	Clinique ophtalmologique
	JOUVE.....	Clinique cardiologique et Cardiologie expérimentale
	LACHARD	Clinique stomatologique
	LAFFARGUE	Anatomie pathologique
	LAMY	Clinique chirurgicale
	LAVAL	Physiopathologie des voies respiratoires
	LEGRE	Electroradiologie

MM.	LENA	Clinique chirurgicale C générale et vasculaire
	LISSITZKY	Biochimie médicale
	MONGES H.....	Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition
	MONGIN	Séméiologie médicale
	MORIN	Physiologie
	MOSINGER.....	Médecine légale et médecine du travail
	MOUREN	Pathologie interne
	OLMER	Clinique médicale thérapeutique et des maladies du sang
	ORSINI	Pédiatrie
	PAILLAS	Clinique neuro-chirurgicale
	PAYAN	Anatomie pathologique
	PENE	Clinique exotique
	PICARD	Histologie et embryologie
	RANQUE	Parasitologie
	RAYBAUD	Clinique des maladies infectieuses
	RECORDIER	Clinique rhumatologique
	ROUX	Physique médicale
	SALMON	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
	SARLES	Gastro-entérologie
	SAUTET.....	Hygiène et médecine sociale
	SERAFINO.....	Clinique et épidémiologie des cancers
	SERMENT	Clinique obstétricale et gynécologie
	SIMONIN	Clinique médicale
	STAHL	Histologie et embryologie
	SUTTER.....	Clinique psychiatrique
	TAMALET.....	Microbiologie
	TEMIME	Dermato-vénéréologie
	TISSIE	Oto-rhino-laryngologie
	TRIFAUD.....	Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice de l'adulte
	VAGUE.....	Clinique d'endocrinologie

Professeurs sans chaire

MM.	BERNARD P.M.	MM.	GUERINEL	MM.	ROLLAND
	CARCASSONNE M.	Mme	JOUVE		SALAMON
	CHEVROT	MM.	JULLIEN		TATOSSIAN
	DALMAS		MURATORE		TOGA
	DUMON		NICOLI		VITRY
	GASCARD		PLASSE		ZWIRN
	GEVAUDAN				

Maîtres de Conférences Agrégés

MM.	ACHARD	MM.	BERGOIN	MM.	BOYER J.B.
	ARGEME		BERNARD P.J.		BUISSON
	BAILLE		BIMAR		CARTOUZOU
	BARDOT		BONNEAU		CHARREL
	BATTESTI		BOUTIN		CLAUSTRE
	BAURAND		BOUYALA		BUREAU

MM. CLEMENT J. P.
CLEMENT R.
CODACCIONI
COMBALBERT
COTTE
DELBOY
DERLON
DOR
DUFOUR
FARISSE
FIGARELLA J.
FRANCOIS
FOURNIER
GABRIEL
GALINIER
GARCIN
GAUTHIER
GIRAUD F.
GRIMAUD

MM. HUGUET
IMBERT Paul
JOUGLARD
KAPHAN
KHALIL
LEBREUIL
LOUCHET
MALMEJAC Cl.
MERCIER Cl.
METGE
MICHEL-BECHET
MIRANDA
MONTIES
MURISASCO
OLMER M.
OHRESSER
PADOVANI
PIANA
PICAUD

Mle PINSARD
MM. POGGI
PRIVAT
QUILICI
RAYBAUD C.
RICHAUD
ROUX H.
RUF
SARACCO
SARLES J.
SEDAN
SEITE
SERRATRICE
SOULAYROL
SPITALIER
Mle STRIGLIONI
TARANGER
TORRESANI
VAGUE Ph.

Agrégés en exercice

MM. BRICOT - MONGES André

Agrégés libres

MM. BERARD
BERTHIER
BREMOND
BOURRET
CARCASSONNEY.
CASANOVA
CHAUVIN
COIGNET
COMITI
COURBIER

MM. FIGARELLA
GAMBARELLI
GARES
JEAN
MICHOTEY
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
REBOUD

Liste mise à jour le 15 avril 1971.

Je dédie cette thèse à :

MARYSE
MA GRAND-MERE
MES PARENTS
ALAIN
LILY
MES FUTURS BEAUX-PARENTS

Sans eux, ce travail n'aurait pu être réalisé.

TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI MONGES

Il m'a reçu avec bienveillance dans son remarquable service dès le début de mon Internat. Son indulgence et sa patience ont accueilli l'hésitation et la maladresse de mes premiers pas

Il m'a fait partager sa passion pour la Gastro-Entérologie en m'offrant l'exemple de son immense expérience et de sa grande sagesse. La leçon d'humanité et de simplicité qu'il me donne constamment est inoubliable.

Avec son esprit scientifique pénétrant et sans cesse en éveil, il a su me persuader que la Médecine et la Biologie sont inséparables pour faire progresser la connaissance et la mettre au service du Malade. Il m'a ainsi orienté vers l'Immunologie, en me communiquant son esprit de méthode et en me prodiguant ses conseils éclairés.

Il est pour moi le Patron et j'ai l'honneur de faire partie de ses élèves. J'espère être digne de sa confiance.

A MON JURY DE THESE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEPIEDS

Il m'a accueilli très amicalement dans son Laboratoire et m'a initié aux mystères de l'Immunologie.

Sa patience et sa compétence m'ont guidé dans la réalisation de ce travail. Et, il a eu la bonté de m'associer à son Equipe.

Qu'il veuille bien trouver ici la certitude de mon attachement et de mon profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. SARLES

J'ai eu l'honneur d'être son Interne lors de l'ouverture de son nouveau service. Sa simplicité et sa grande expérience ont été pour moi une source d'enrichissement. Il m'a fait l'honneur de me considérer, malgré mes lacunes, comme un Immunologiste «compétent» et de me confier les observations de plusieurs de ses malades.

Qu'il en soit remercié et qu'il accepte l'assurance de ma reconnaissance et de mon grand respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. MONGES

Il a guidé avec patience et bonté mes premiers pas d'Interne dans la salle «Laennec». Son humanité et son immense culture médicale ont toujours fait l'objet de mon admiration. Il m'a initié à la Gastro - Entérologie et m'a fait bénéficier de la sûreté de sa démarche intellectuelle et de ses précieux conseils.

Ce sera toujours pour moi un honneur de pouvoir collaborer avec lui.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.P. DELMONT

Il a su me faire partager son enthousiasme dans l'exercice de la Gastro-Entérologie et me communiquer un peu de ses vastes connaissances. Son exemple m'a montré qu'un travail incessant et passionné est indispensable.

Il m'a fait le grand honneur de sa présence dans ce Jury. Qu'il en soit remercié et qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de mon estime et de mon dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BERNARD

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MONGIN

qui ont bien voulu me confier les observations de leurs malades. Qu'ils veuillent bien accepter cette thèse en gage de ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. CHAMLIAN

J'ai l'honneur et le plaisir de travailler avec lui. Grâce à sa clarté d'esprit, sa grande culture anatomo-pathologique et médicale, il m'a fait découvrir les problèmes passionnants que posent les hépatopathies chroniques évolutives. Il a eu la bonté et la patience de me guider d'une main sûre dans mon approche immunologique de ces affections.

Sa participation à ce travail est grande : il a revu avec moi l'ensemble des biopsies hépatiques des malades qui y sont étudiés, pour me faire saisir les principaux critères histologiques et la place de l'anatomo-pathologie dans le diagnostic de ces maladies.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration ainsi que l'espoir d'une collaboration future.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. SALDUCCI

Il a été mon chef d'Ecurie de Médecine et je lui dois mon succès à l'Internat.

L'amitié dont il m'honore depuis le début de mes études médicales et l'exemple qu'il a toujours représenté pour moi ont été les guides de ma vocation gastro-entérologique.

Il m'a prodigué ses conseils éclairés et m'a redonné confiance, dans les moments de découragement qui ont émaillé quelquefois l'élaboration de ce travail. Je lui dois beaucoup et je l'en remercie vivement. Je me réjouis de pouvoir continuer à travailler avec lui.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. HANCY

Il a toujours répondu avec bienveillance à mes multiples questions en me faisant bénéficier de l'étendue de ses connaissances et de sa culture. Il m'a témoigné sa sympathie et son amitié. Qu'il soit assuré de ma gratitude

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LAFFARGUE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. PAYAN

qui ont, avec bienveillance, laissé à ma disposition les lames des biopsies hépatiques. Qu'ils en soient remerciés.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GRANJON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. DALMAS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUERINEL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE P. CLAUSTRE

ainsi qu'à leurs Assistants et à leurs Internes, qui ont bien voulu, avec patience et sympathie, me donner les divers tissus nécessaires aux réactions d'immunofluorescence.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DUCOS *et à ses collaborateurs du Laboratoire d'Immunologie et de Cytogénétique du C.H.U. Purpan de Toulouse, qui ont pratiqué la recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps dans le sétum des malades étudiés ici. Qu'ils veuillent bien trouver, dans cette thèse, l'assurance de ma gratitude et de mon dévouement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. FIGARELLA
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE E. LOUCHET
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. MONGES

dont j'ai eu l'honneur d'être l'Externe.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. MONGES
MADAME LE PROFESSEUR P. JOUVE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. GAUTHIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEPIEDS
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. SARLES

dont j'ai eu l'honneur d'être l'Interne.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. GAUTHIER

A MESSIEURS LES ADJOINTS ET A MESSIEURS LES ASSISTANTS
DES SERVICES DE GASTRO-ENTEROLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE :

MONSIEUR LE DOCTEUR R. CAMATTE
MONSIEUR LE DOCTEUR M. LEGRE
MONSIEUR LE DOCTEUR M. DECK
MONSIEUR LE DOCTEUR D. BERNARD
MONSIEUR LE DOCTEUR C. FOUILLOUX
MONSIEUR LE DOCTEUR B. GRANJON
MONSIEUR LE DOCTEUR J. LAFON
MONSIEUR LE DOCTEUR J.C. TRONCONI

A MESDAMES LES ASSISTANTES DU LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE :

MADAME G. CROS
MADAME S. KAPLANSKI

A MADEMOISELLE C HENRY

A MES CHEFS D'ECURIE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. SALDUCCI
MONSIEUR LE DOCTEUR R. ROUZAUD

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE
ET DU SERVICE DU PROFESSEUR H. MONGES

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A TOUS MES AMIS

PLAN GENERAL DE LA THESE

Aspects immunologiques des hépatopathies chroniques évolutives (hépatite chronique évolutive, cirrhose cryptogénétique, cirrhose biliaire primitive).

INTRODUCTION ET GENERALITES

PREMIERE PARTIE :
RAPPEL CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Chapitre I : L'hépatite chronique évolutive
Chapitre II : La cirrhose cryptogénétique
Chapitre III : La cirrhose biliaire primitive

DEUXIEME PARTIE :
LES DONNEES IMMUNOLOGIQUES. LEUR INTERET DIAGNOSTIQUE

Chapitre I : Généralités
Chapitre II : Etude analytique des tests immunologiques
Chapitre III : Etude synthétique : les profils immunologiques

TROISIEME PARTIE :
LES DONNEES IMMUNOLOGIQUES. LEUR INTERET PATHOGENIQUE

Chapitre I : Arguments en faveur de l'auto-immunité
Chapitre II : Arguments en faveur de la persistance du ou des virus de l'hépatite

QUATRIEME PARTIE :
L'EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE DE NOS CAS

Chapitre I : Matériel et méthodes
Chapitre II : Les observations
Chapitre III : Résultats
Chapitre IV : Discussion

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION
et
GÉNÉRALITÉS

INTRODUCTION ET GENERALITES

Très tôt, l'immunologie a été introduite dans l'étude des affections hépatiques - DELEZENNE, dès 1900, puis HULOT et RAMOND en 1901, BIERRY, PETTIT et SCHAEFFER en 1907, préparent des immunsérums hépatotoxiques et étudient des modèles expérimentaux animaux (EYQUEM 51) - Mais surtout, FIESSINGER (57), la même année, entreprend la première exploration sérologique des cirrhoses humaines.

Ainsi, l'hypothèse de l'origine auto-immune de certaines maladies hépatiques chroniques est-elle soulevée dès le début du siècle.

Depuis cette époque, les études immunologiques se sont multipliées et elles ont permis, grâce aux techniques sérologiques habituelles, (ASHERSON 3-4, ATWATER 7, BADIN 8, BEALL 9, BONOMO 17, BULIGESCO 20, COPPO 29, DEICHER 33, DRESNER 45, EYQUEM 51, FODOR 58-59, GAJDUSEK 65, 66 et MACKAY et GAJDUSEK 116, LODS 109, NAKACHE 130, NORUP 134-135, SOTGIU 182, SZECSEY 190, VARAY 194-195) puis grâce à des méthodes plus récentes comme l'immunofluorescence dont l'application a favorisé les progrès de l'immunopathologie tissulaire, (DONIACH, SHERLOCK et coll. 19 - 40 - 42 - 80 - 81 - 197 - 198 - 199 - 200 ; FABER 53, GOUDIE 78, HOLBOROW 90, HUNTER 95, JOHNSON 97-98, KANTOR 101, LEVY 108, PARONETTO et POPPER 28 - 143 - 144-145-146-147, SCHEIFFARTH 167-168, VACHON 193, WHITTINGHAM 206-207) de mettre en évidence de nombreux anticorps circulants.

Ainsi, dans le large éventail des maladies hépatiques chroniques, les examens immunologiques ont progressivement isolé trois affections, qui déjà étaient particulières par leurs modalités cliniques et évolutives, et par certains critères biologiques et surtout anatomopathologiques. Groupées sous le vocable d'hépatopathies chroniques évolutives, ce sont l'hépatite chronique active ou évolutive, la cirrhose cryptogénétique et la cirrhose biliaire primitive.

Par ailleurs, le développement des techniques d'exploration de l'hypersensibilité retardée (en particulier le test de transformation blastique) a conduit plusieurs auteurs (FOX 60-61-63, PIPITONE 152, SCHEIFFARTH 170, TOBIAS 191) à se pencher sur les perturbations, si curieuses dans ces affections, des mécanismes de l'immunité à médiation cellulaire.

Tout en apportant des arguments plus ou moins convaincants à la théorie auto-immune (DONIACH 41 et 43, MACKAY 115-119-120, POPPER 156) que la découverte récente de l'antigène "Australia" et de ses rapports

avec l'hépatite virale (BLUMBERG 16, BULKLEY 21, DEL PRETE 34, FOX 62, GATEAU 67, GITNICK 71, KROHN 102, MATHEWS 124, PRINCE 158, REINICKE 159, SHERLOCK 181, WRIGHT 210-211-212, ZUCKERMAN 216) paraît, à certains points de vue, remettre en cause, les méthodes immunologiques ont permis la mise au point de plusieurs tests dont l'intérêt diagnostique est certain.

Enfin, les techniques modernes de l'immunochimie sont actuellement employées pour préciser les structures antigéniques contre lesquelles les anticorps sont dirigés (DONIACH et coll. 11-12-13-14-15).

D'autre part, les travaux expérimentaux (ASHERSON 5-6, CANTOR 25, DOBIAS 37-38, DORNER 44, DUMONDE 47, EMERATON 50, GOCKE 73, MARGOLIS 123, MILGROM 127, PARONETTO 139-140-141-148 , PINCKARD 151, RICHTER 160-164-165, SCHEIFFARTH 169-171, STEINER 185, VOGT 196, WEIR 202, WITHBECK 205, YOON 214) sont activement poursuivis pour tenter de créer un modèle expérimental valable et d'isoler les antigènes hépatiques en cause.

L'étude des aspects immunologiques des hépatopathies chroniques évolutives paraît donc présenter un grand intérêt, à la fois sur le plan diagnostique, sur le plan pathogénique et sur le plan thérapeutique (où des critères immunologiques précis pourront peut-être, dans l'avenir, mieux définir les indications des traitements immuno-dépresseurs). C'est là, la justification de l'exploration immunologique (surtout dirigée vers la recherche des anticorps circulants) de onze malades qui étaient porteurs cliniquement, biologiquement et histologiquement de telles affections.

Après l'exposé des données immunologiques et de leurs valeurs diagnostiques et pathogéniques telles qu'elles ressortent de l'étude des nombreux articles publiés, les observations de ces malades seront présentées et les résultats obtenus seront comparés à ceux de la littérature et seront discutés.

première partie

RAPPEL CLINIQUE, BIOLOGIQUE et ANATOMO·PATHOLOGIQUE

Avant d'aborder l'étude immunologique de l'hépatite chronique évolutive, de la cirrhose cryptogénétique et de la cirrhose biliaire primitive, il convient tout d'abord de situer à gros traits ces affections sur le plan clinique, sur le plan biologique et sur le plan anatomo-pathologique.

Première partie

RAPPEL CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

CHAPITRE I - L'HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE

I - Aspect clinique

II - Aspect biologique

III - Aspect anatomo-pathologique

CHAPITRE II - LA CIRRHOSE CRYPTOGENETIQUE

I - Aspect clinique

II - Aspect biologique

III - Aspect anatomo-pathologique

CHAPITRE III - LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

I - Aspect clinique

II - Aspect biologique

III - Aspect anatomo-pathologique

Chapitre I

L'HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE

Isolée d'abord sous le nom d'hépatite lupoïde (MACKAY, TAFT et COWLING 117), cette affection est actuellement appelée hépatite chronique évolutive (ou active), terme qui a l'avantage de ne pas préjuger de l'étiologie, du sexe ni des signes anatomo-pathologiques.

Sa définition en est difficile à préciser. Nous citerons celle de GRANJON (79) qui entend par hépatite chronique évolutive "une affection hépatique grave douée d'une potentialité cirrhogène,

- dont l'origine, souvent idiopathique, peut relever en fait d'agressions hépatiques diverses,

- dont la chronicité et l'évolutivité sont essentiellement déterminées sur des critères histologiques (fibrose sans remaniement architectural, infiltration lymphoplasmocytaire, aspects nombreux de nécrose morcelante), plus inconstamment sur des critères cliniques et biologiques,

- dont la pathogénie, enfin, semble impliquer des phénomènes auto-immunitaires responsables sinon de son déclenchement, du moins de son entretien".

I - Aspect clinique

(BUMBALO 22, CIOBANU 27, DEBRAY 31, FALLON 54 citant MACKAY , GEALL 68, GELZAYD 70, GRANJON 79, HENNING 87, JOSKE 99, LODS 110-111, MACKAY 117 -118, MAC LACHLAN 122, MISTILIS 128, PAGE 136-137, PARONETTO 138-142, SHERLOCK 178-179).

L'hépatite chronique peut survenir à tout âge. Cependant, elle affecte essentiellement les sujets jeunes (50% des malades ont entre 10 et 30 ans). Elle prédomine nettement dans le sexe féminin (80% des cas). Elle est enfin relativement fréquente.

Le début de la maladie est quelquefois brutal, évoquant tout à fait une hépatite virale aiguë. Cependant, la persistance des signes cliniques (et aussi biologiques) et en particulier de l'ictère pendant plusieurs mois (3 mois au moins pour SHERLOCK qui pense cependant que 6 mois constituent un délai plus significatif) peut permettre de distinguer l'hépatite chronique évolutive des formes plus bénignes d'hépatite prolongée.

Plus fréquemment, le début est insidieux et progressif. Les signes en sont très variables, tantôt isolés (ils peuvent alors égarer le diagnostic s'ils n'intéressent pas la sphère hépatique), tantôt associés : on peut noter en particulier un ictère, une anorexie marquée, une hépatomégalie et surtout une splénomégalie (dont l'importance est parallèle à l'évolutivité clinique et au taux de γ globulines), une fièvre persistante, des arthralgies, des angiomes stellaires, une aménorrhée. Cependant, l'état général est le plus souvent conservé.

L'évolution se fait par poussées au cours desquelles l'ictère réapparaît ou s'aggrave, de type parfois cholestatique, le foie et la rate peuvent augmenter de volume, la fièvre s'installe. Ces épisodes évolutifs ont une gravité variable : quelquefois régressifs, ils peuvent aboutir à l'insuffisance hépatique grave avec ascite et coma (qui d'ailleurs peuvent être réversibles).

Les signes de la cirrhose, avec ascite et hypertension portale, apparaissent à des stades tardifs de la maladie qui, en général, devient alors inactive. En moyenne, la durée totale de l'affection est de 3 ans. Cependant, certains cas peuvent évoluer en quelques mois, d'autres pendant 10 à 15 ans.

On a décrit de nombreuses associations morbides : colite ulcéreuse, diabète, thyroïdite d'Hashimoto, glomérulo-néphrite, arthrites qui donnent souvent à l'hépatite chronique évolutive l'aspect d'une maladie systémique.

II - Aspect biologique

(mêmes références qu'au paragraphe 1 , avec, en plus, ALBANO 1, HECHT 86, HOBBS 89, FODOR 59, LAW 105, MICHON 125, VARAY 194, WALKER 200).

+ Certains signes biologiques orientent vers le diagnostic de maladie évolutive :

• la vitesse de sédimentation est accélérée de façon importante, elle est souvent supérieure à 80 mm à la 1ère heure ; elle constitue un critère d'évolutivité intéressant.

• l'hyperprotidémie est habituelle. Cependant, au stade terminal de l'affection, le taux des protides sanguins peut diminuer et même parfois faire place à une hypoprotidémie.

Le déséquilibre protéique du sérum explique la positivité des tests de floculation (tests de Mac Lagan, de Hanger, de Gros) et du test de Sia.

+ Les signes caractéristiques sont représentés par :

• une hypergammaglobulinémie très importante que révèle l'électrophorèse sur papier (qu'il sera souvent nécessaire de compléter par des méthodes électrophorétiques plus discriminatives, utilisant des supports tels que l'acétate de cellulose, le gel d'amidon, le gel de polyacrylamide). Cette hyper γ globulinémie se présente le plus souvent sous la forme d'un pic γ isolé et étroit, de type parfois myélomateux, qui distingue l'hépatite chronique évolutive des autres types de cirrhose (éthylique en particulier) où il

existe en général une fusion des β et des γ globulines, dessinant un pic βγ. Un bloc βγ peut cependant être noté quelquefois dans les hépatopathies chroniques évolutives.

Quantitativement, le taux des γ globulines sériques est variable, souvent très élevé, supérieur à 5 g pour 100 ml.

Rappelons que pour MACKAY (119), l'hyper γglobulinémie importante est l'un des 5 critères de la maladie auto-immune. Elle est caractéristique de la phase évolutive de l'hépatite chronique évolutive.

• l'élévation très marquée du taux des transaminases, qui accompagne les poussées évolutives. La surveillance des transaminases est intéressante dans le traitement, car elle représente un moyen commode et valable d'apprécier l'amélioration. On note de même fréquemment une hypersidérémie ; le taux de prothrombine est, en revanche, rarement altéré.

On peut enfin quelquefois noter des signes de cholestase (augmentation du taux des phosphatases alcalines et du taux de cholestérol).

Les altérations les plus prononcées du bilan biologique sont notées au début ou pendant les épisodes évolutifs. Les tests peuvent redevenir normaux ou presque durant la phase inactive de la maladie (où les seules anomalies peuvent être une discrète hypoalbuminémie et une rétention variable de la B.S.P.) ou grâce au traitement qui est essentiellement représenté par les corticoïdes et les immunodépresseurs.

III - Aspect anatomo-pathologique

(DE GROOTE 32, GELZAYD 70, GRANJON 79, MISTILIS 128, PARONETTO 138 et 142, POPPER 153, SCHEUER 173).

Au tableau clinique d'hépatite chronique évolutive, correspondent plusieurs variétés de lésions histologiques.

L'aspect le plus caractéristique est trouvé au début de l'affection ; dans ce cas, l'architecture lobulaire est désorganisée : des septa fibreux et très inflammatoires, de dimensions variables, s'insinuent dans le parenchyme, à partir des espaces portes, isolant des flots d'hépatocytes tuméfiés qui se groupent en formations acineuses ou rosettes. Les cellules inflammatoires que l'on trouve dans les infiltrats sont des éléments à vocation immunologique : lymphocytes et surtout nombreux plasmocytes. Dans certains cas, se constituent des amas lymphoïdes. Ces cellules qui occupent les espaces portes, détruisent la plaque limitante et morcèlent les hépatocytes des travées voisines. La "piece meal" nécrose, ainsi définie, la prolifération ductulaire et l'infiltration inflammatoire caractérisent l'évolutivité ou l'agressivité de la maladie hépatique. A ce stade, l'absence de nodules de régénération permet d'écarter le diagnostic de cirrhose.

Cependant, l'aspect d'hépatite chronique agressive n'est pas toujours retrouvé dans les ponctions biopsies hépatiques. Dans ces cas, la lésion histologique est celle d'une hépatite chronique persistante que définissent la conservation de l'architecture lobulaire, la présence de septa peu inflammatoires et de cicatrices fibreuses ; les septa sont dépourvus de tout élément d'activité histologique.

Ces constatations résultent de ce que la biopsie n'a intéressé qu'un foyer inactif, à côté de zones actives qui échappent ainsi au prélèvement. On doit aussi tenir compte de la notion d'hétérogénéité des lésions lorsqu'on discute, sur un prélèvement fait à l'aiguille, de la rémission de la maladie. De plus, des variations mineures dans le degré d'activité sur des biopsies successives pratiquées chez un même malade ne sont pas la preuve de l'efficacité de la thérapeutique. Pour parler d'effet thérapeutique, il faudrait noter de très grandes variations ou des différences importantes sur de larges séries de malades.

Enfin, dans d'autres cas, les lésions histologiques paraissent plus évolutives que ne le laissait prévoir le tableau clinique. La présence de nodules de régénération permet de classer ces formes comme des cirrhoses.

Chapitre II

LA CIRRHOSE CRYPTOGENETIQUE

(DONIACH 41, MISTILIS 128, SHERLOCK 179)

I - Aspect clinique

Comme son nom l'indique, la cirrhose cryptogénétique ne répond à aucune étiologie connue (on ne note pas de facteurs éthyliques ni nutritionnels, ni d'antécédents d'hépatite virale). Elle représente en fait un groupe très hétérogène.

Elle est particulièrement fréquente en Angleterre où, dans une statistique du Royal Free Hospital, entre 1959 et 1965, SHERLOCK (179) en a dénombré 171 sur un total de 561 cirrhoses, parmi lesquelles on trouve encore 139 hépatites chroniques évolutives et 75 cirrhoses biliaires primitives.

Elle survient le plus souvent entre 40 et 70 ans, et elle paraît un peu plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

La cirrhose cryptogénétique présente un tableau clinique tout à fait comparable à celui de la cirrhose éthylique. L'hypertension portale y est prédominante (et une hématémèse est un mode de début habituel) et le cancer primitif du foie plus fréquent.

Le foie est en général petit et la splénomégalie est la règle.

II - Aspect biologique

Le bilan biologique est identique à celui de la cirrhose éthylique ; cependant l'hyperγglobulinémie y est beaucoup plus marquée et on note souvent une leucopénie.

Certaines formes de cirrhose cryptogénétique présentent des signes nets de cholestase, avec une augmentation importante des phosphatases alcalines, qui évoquent le tableau biologique de la cirrhose biliaire primitive.

III - Aspect anatomo-pathologique

La cirrhose cryptogénétique, comme toutes les cirrhoses, est caractérisée par

- la fibrose
- la transformation de l'architecture lobulaire normale en nodules de régénération.
- la formation de shunts vasculaires intra hépatiques.

Elle est de type macronodulaire ; la stéatose y est très rare. Il existe des formes histologiquement actives et des formes inactives ; les critères d'activité sont les mêmes que ceux de l'hépatite chronique évolutive. MISTILIS, cependant, conseille de réserver le terme de cirrhose cryptogénétique, non pas au stade inactif de l'hépatite chronique évolutive qui suit une phase clinique, biologique et histologique d'hépatopathie évolutive, mais aux cas où l'on découvre à l'histologie une cirrhose inactive, non précédée cliniquement d'un stade évolutif antérieur.

La signification de la cirrhose cryptogénétique est mystérieuse ; elle pourrait représenter le stade ultime d'une hépatite chronique évolutive, infraclinique, comme d'ailleurs d'une cirrhose biliaire primitive, puisque ces deux dernières affections peuvent évoluer vers une cirrhose avancée dont l'aspect histologique est impossible à distinguer de celui de la cirrhose cryptogénétique.

Chapitre III

LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

Le terme de cirrhose biliaire primitive a remplacé celui de maladie de HANOT que cet auteur a décrit le premier, en 1875. La cirrhose biliaire primitive représente une entité clinique, biologique et anatomo-pathologique dont l'étiologie est inconnue.

I - Aspect clinique

(HOWAT 93, MACKAY 114, PARONETTO 138-142, SHERLOCK 177-178-179-180, SCHEUER 173, SOTGIU 182, WESSLER 204)

La cirrhose biliaire primitive atteint habituellement la femme entre 35 et 70 ans (86% des cas).

Le début est le plus souvent insidieux, marqué soit par un prurit isolé qui peut précéder parfois de plusieurs années l'apparition de l'ictère, soit par des troubles de l'état général (asthénie, amaigrissement, anorexie), soit enfin par une mélanodermie. Rarement, il se marque par une hémorragie digestive due à l'hypertension portale.

L'ictère, d'intensité variable, est de type cholestatique, accompagné d'un prurit persistant, d'une hépatomégalie en général importante, ferme et lisse et d'une splénomégalie. On note fréquemment des xanthomes ou un xanthélasma, une diarrhée chronique avec troubles de l'absorption intestinale (liés à la rétention biliaire) : stéatorrhée, malabsorption de la vitamine D responsable d'ostéoporose et parfois de fractures pathologiques.

Il n'y a pas de fièvre, et, en règle, l'état général est relativement bien conservé.

L'hypertension portale et les signes cliniques de la cirrhose sont évidents dans les stades tardifs de l'affection. La mort survient en moyenne 5 à 7 ans après le début clinique.

Le diagnostic différentiel est souvent difficile avec l'ictère médicamenteux cholestatique, avec la péricholangite associée à la colite ulcéreuse, avec la cirrhose post-nécrotique cholestatique et avec la cirrhose biliaire secondaire.

Le traitement de l'affection est essentiellement symptomatique : vitamines A, D et K ; cholestyramine pour lutter contre le prurit ; les corticoïdes et les immunodépresseurs ont été utilisés.

II - Aspect biologique

Comme dans l'hépatite chronique évolutive, certains signes biologiques orientent vers une affection évolutive :

· la vitesse de sédimentation est souvent très accélérée ;

· il existe une hyperprotidémie et surtout une hyper β ou une hyper γ globulinémie marquée (ALBANO 1) sous forme d'un pic β ou d'un pic γ. On peut noter également une diminution de l'albumine, dont le taux redevient normal avec l'amélioration clinique et biologique hépatique.

C'est surtout le bilan fonctionnel hépatique qui fournit les signes majeurs; il révèle un important syndrome de cholestase avec une élévation de la bilirubinémie (40 à 50 mg/litre), du cholestérol et de la lipémie et surtout un taux élevé de phosphatases alcalines (50 unités KA/100 ml en moyenne) qui persiste souvent malgré les fluctuations de l'ictère.

On note une rétention exagérée de la B.S.P.. Le taux de prothrombine est parfois très diminué (à cause de la malabsorption de la vitamine K).

Les transaminases sont en revanche sensiblement normales.

III - Aspect anatomo-pathologique

(GOUDIE 78, MOUNITION 129, PARONETTO 138-142, POPPER 154, RUBIN 162, SCHEUER 172-173)

On considère actuellement que la cirrhose biliaire primitive est une affection dans laquelle la lésion initiale est l'atteinte des canaux biliaires septaux et intra-lobulaires.

Dans cette conception, RUBIN et coll. (162) ont proposé de donner à la cirrhose biliaire primitive le nom de cholangite chronique destructive non suppurative.

L'évolution histologique de l'affection peut être divisée en 4 stades successifs.

Le stade 1, ou stade de cholangite, est caractérisé par la présence d'un manchon inflammatoire autour de canaux septaux, dont la paroi est altérée ou détruite. On trouve parfois des granulomes dans les espaces portes. La cholestase, ici, est inconstante.

Au stade 2, on note une prolifération ductulaire associée à la raréfaction des canaux et à la présence, dans les lobules, de septa fibreux issus des espaces portes.

Au stade 3, ou stade cicatriciel ou de précirrhose, les canaux biliaires sont très rares ; les canaux précédemment détruits sont remplacés par des cicatrices fibreuses. La cholestase est nette.

Le stade 4 est celui de la cirrhose nodulaire constituée. A mesure que les nodules de régénération et le tissu fibreux se développent, les

lésions perdent leurs caractéristiques. Le diagnostic de cirrhose biliaire primitive devient très difficile à établir.

Il est fréquent que l'on observe des lésions associant les aspects de plusieurs stades. En raison de l'extrême rareté des espaces portes de moyennes dimensions dans les prélèvements effectués par biopsie à l'aiguille, le diagnostic histologique ne peut être établi avec certitude que sur des fragments hépatiques obtenus par biopsie chirurgicale.

deuxième partie

LES DONNÉES IMMUNOLOGIQUES. LEUR INTERET DIAGNOSTIQUE

Deuxième partie

LES DONNEES IMMUNOLOGIQUES. LEUR INTERET DIAGNOSTIQUE

CHAPITRE I - GENERALITES

I - Introduction

II - Rappel de quelques définitions immunologiques

CHAPITRE II - ETUDE ANALYTIQUE DES TESTS IMMUNOLOGIQUES

I - Les tests qui mettent en évidence des modifications des protéines sériques

A - L'immunoélectrophorèse
1. Technique
2. Résultats

B - Le dosage des immunoglobulines
1. Technique
2. Résultats

II - Les tests qui explorent l'immunité à médiation humorale

A - Les techniques
1. Les techniques sérologiques classiques
a) Les réactions de fixation du complément
b) Les réactions d'agglutination directe ou passive
c) Les réactions de consommation de l'antiglobuline
d) Les réactions de précipitation

2. Les techniques d'immunofluorescence
a) L'immunofluorescence directe
b) L'immunofluorescence indirecte
c) La troisième technique d'immunofluorescence

B - Les résultats
1. Les anticorps d'intérêt secondaire
a) Les antistreptolysines
b) Les fausses réactions sérologiques positives de la syphilis

2. Les auto-anticorps habituellement retrouvés dans les maladies auto-immunes
a) Les auto-anticorps dirigés contre les éléments figurés du sang
1/ Les auto-anticorps anti-érythrocytaires
2/ Les auto-anticorps anti-leucocytaires
3/ Les auto-anticorps anti-plaquettaires

b) Les facteurs rhumatoïdes et les autres anti-globulines
   1/ Les facteurs rhumatoïdes
   2/ Les autres anti-globulines
c) L'auto-anticorps anti-muqueuse gastrique
   1/ L'antigène
   2/ Répartition de l'anticorps dans les diverses maladies
d) Les auto-anticorps anti-thyroïdiens
   1/ Les antigènes
   2/ Mise en évidence des anticorps
   3/ Répartition des anticorps dans les diverses maladies
e) Les auto-anticorps anti-nucléaires et le facteur L.E.
   1/ Les anticorps anti-nucléaires
   2/ Le facteur L.E.

3. Les auto-anticorps plus spécifiquement retrouvés dans les hépatopathies chroniques évolutives
   a) L'anticorps anti-"canal biliaire"
      1/ L'antigène
      2/ Mise en évidence de l'anticorps
      3/ Caractères de l'anticorps
      4/ Répartition de l'anticorps dans les diverses maladies
   b) L'anticorps anti-canalicule biliaire
   c) L'anticorps anti-glomérule rénal
   d) L'anticorps anti-muscle lisse
      1/ L'antigène
      2/ Mise en évidence de l'anticorps
      3/ Caractères de l'anticorps
      4/ Répartition de l'anticorps dans les diverses maladies
   e) L'anticorps anti-mitochondrie
      1/ L'antigène mitochondrial
      2/ Mise en évidence de l'anticorps
      3/ Caractères de l'anticorps anti-mitochondrie
      4/ Répartition de l'anticorps dans les diverses maladies
   f) Les anticorps "anti-foie"
      1/ Mise en évidence
      2/ Résultats :
         - Résultats des techniques sérologiques classiques
         - Résultats de l'immunofluorescence

4. Classification des anticorps selon leur spécificité

5. L'antigène "Australia" et l'anticorps correspondant
   a) Mise en évidence
   b) L'antigène "Australia". Ses rapports avec l'hépatite virale
   c) Sa distribution dans les hépatopathies chroniques évolutives

III - Les tests qui explorent l'immunité à médiation cellulaire

A - Les tests cutanés

B - L'inhibition de la migration des macrophages

C - Le test de transformation blastique
1. Technique
2. Résultats

D - Conclusions

CHAPITRE III - ETUDE SYNTHETIQUE : LES PROFILS IMMUNOLOGIQUES

I - L'hépatite chronique évolutive

II - La cirrhose cryptogénétique

III - La cirrhose biliaire primitive

IV - Remarques

Chapitre I

GENERALITES

I - Introduction

De nombreux examens immunologiques ont été proposés dans l'étude des hépatopathies chroniques évolutives pour apporter des arguments à la théorie auto-immunitaire de ces affections et pour rechercher des critères qui permettent d'isoler ce groupe particulier des autres maladies hépatiques chroniques.

C'est ce dernier point que nous allons développer ici, en décrivant ces divers tests et leurs résultats, de façon à essayer d'en dégager leur intérêt diagnostique.

II - Rappel de quelques définitions immunologiques

Le rappel de quelques définitions de base de l'immunologie nous paraît ici nécessaire.

a) ANTIGENE, ANTICORPS, REACTION IMMUNITAIRE

L'Antigène (de nature protéique le plus souvent, glucidique quelquefois) est une substance qui, introduite dans un organisme pour lequel elle est étrangère, va induire la formation d'anticorps avec lesquels elle réagira spécifiquement in vivo et in vitro.

Les anticorps, qui appartiennent aux γ globulines, portent le nom d'Immunoglobulines dont on distingue 5 classes : Ig G, Ig A, Ig M, Ig D et Ig E.

La réaction immunitaire utilise des systèmes spécifiques formés par les antigènes et leurs anticorps correspondants, et certaines substances sériques non spécifiques parmi lesquelles le complément, qui comprend 9 constituants protéiques classés de C_1 à C_9, tient une place importante.

La réaction immunitaire se fait à deux niveaux :

. d'une part, une réaction humorale (encore appelée immunité à médiation humorale) dont le support est représenté par les anticorps humoraux ou circulants. Ces derniers sont synthétisés par des cellules immunologiques spécialisées (les plasmocytes) et déversés dans le plasma. Ils se combinent in vitro et in vivo avec l'antigène correspondant, et forment un

complexe antigène-anticorps qui fixe souvent le complément et dont l'effet est variable : soit effet protecteur (et c'est l'immunité), soit création de dommages dans l'organisme, soit développement d'un état d'hypersensibilité immédiate lors de la réintroduction du même antigène.

. d'autre part, une réaction cellulaire (ou immunité à médiation cellulaire) dont le support est constitué par les lymphocytes qui agiraient soit par l'intermédiaire d'anticorps présents à leur surface (anticorps cellulaires) soit en se transformant en cellules blastiques ou immunoblastes aux propriétés agressives. L'immunité cellulaire est mise en évidence lors d'une deuxième introduction de l'antigène par une réaction d'hypersensibilité retardée dont le type est la réaction cutanée à la tuberculine.

b) LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire de l'organisme comprend d'une part des organes lymphoïdes périphériques (ganglions et rate) et d'autre part des organes lymphoïdes centraux qui jouent un rôle complexe d'harmonisation et de commande (thymus, moelle osseuse et formations lymphoïdes du tube digestif).

Il agit par l'intermédiaire des cellules immunologiquement compétentes qui sont :

. les plasmocytes, qui sécrètent les anticorps humoraux ;
. les lymphocytes, porteurs de la mémoire immunologique et supports de l'immunité cellulaire.

c) L'AUTO-IMMUNITE

L'organisme normal ne réagit pas avec ses propres constituants : c'est la tolérance naturelle.

Dans certains cas pathologiques, soit par dérèglement du système immunitaire central qui devient incapable de reconnaître les antigènes propres de l'individu, soit par modification, à la suite d'une atteinte virale, toxique ou autre, d'un antigène normal, le sujet va s'immuniser contre son organisme ou contre l'un de ses organes : c'est l'auto-immunisation. On parle dans ce cas d'auto-antigène, et d'auto-anticorps, ces derniers ne possédant, en règle générale, aucune spécificité d'espèce.

Chapitre II

ETUDE ANALYTIQUE DES TESTS IMMUNOLOGIQUES

Les nombreux tests immunologiques qui sont pratiqués dans les hépatopathies chroniques évolutives peuvent être classés en trois grands groupes :

- les tests qui mettent en évidence des modifications des protéines sériques
- les tests qui explorent l'immunité à médiation humorale et qui mettent en évidence des anticorps circulants.
- les tests qui explorent l'immunité à médiation cellulaire.

I - Les tests qui mettent en évidence des modifications des protéines sériques

A - L'IMMUNOELECTROPHORESE

L'existence de modifications des protéines sériques a été, nous l'avons vu, prouvée par l'électrophorèse. Elle impose une caractérisation plus précise des protéines en cause : tel est de but de l'immunoélectrophorèse.

1. TECHNIQUE

L'immunoélectrophorèse a été mise au point par GRABAR et WILLIAMS en 1953. Elle combine deux procédés :

. une électrophorèse des protéines sériques en milieu gélosé

. et une diffusion - précipitation, à l'aide d'un sérum anti-sérum humain normal, déposé dans une longue gouttière parallèle à l'axe de migration. La diffusion va amener au contact les protéines sériques et l'antisérum : une précipitation va se produire sous forme d'arcs.

Par rapport à l'électrophorèse, l'immunoélectrophorèse permet une analyse beaucoup plus poussée des protéines sériques.

On décrit ainsi avec le sérum humain normal un grand nombre d'arcs (confert planche photographique n° 2).

On peut utiliser comme immun-sérums soit un sérum global anti-sérum humain normal, soit des anti-sérums spécifiques dirigés contre l'une des protéines sériques (anti albumine, anti Ig G, anti Ig A, anti Ig M, en particulier).

Enfin, pour éviter une consommation trop importante d'antigène ou d'immun-sérum, on peut utiliser la microméthode de SCHEIDEGGER (1955) qui repose sur le même principe et qui se pratique sur des lames hématologiques.

2. RESULTATS

Les résultats fournis par l'immunoélectrophorèse dans les hépatopathies chroniques évolutives sont très nombreux mais leur intérêt est inégal.

Nous allons rapidement les passer en revue, en nous arrêtant aux données les plus importantes qui concernent l'aspect des immunoglobulines.

Un fait fondamental mérite d'emblée d'être souligné : l'immunoélectrophorèse est un test essentiellement qualitatif (LEVY 108), qu'il faudra compléter par une étude quantitative qui sera le dosage des immunoglobulines.

a) L'ALBUMINE

Comme l'avait déjà montré l'électrophorèse, l'immunoélectrophorèse confirme le déficit en albumine, d'importance variable, parfois très marqué dans l'hépatite chronique et la cirrhose évolutives (BULIGESCO 20, SCALISE 166, ZLOTNICK 215), plus modéré en général dans la cirrhose biliaire primitive (ALBANO 1).

b) GROUPE DES α_1 GLOBULINES

Peu de modifications y ont été signalées. Notons que, dans la cirrhose biliaire primitive, ALBANO (1) rapporte une augmentation fréquente de l'α_1 B globuline alors que l'α_1 antitrypsine est sensiblement normale. Pour BULIGESCO (20) on peut trouver une diminution des α_1 globulines dans l'hépatite chronique évolutive.

c) GROUPE DES α_2 GLOBULINES

- Dans l'hépatite chronique évolutive, on note, alors que les α_2 globulines sont en quantité normale à l'électrophorèse, une diminution fréquente des haptoglobines (BULIGESCO 20) et de l'α_2 lipoprotéine, l'α_2 macroglobuline étant, au contraire très augmentée (ZLOTNICK 215). La baisse de l'haptoglobine, (avec celle de la β_1 lipoprotéine) évoque l'insuffisance cellulaire hépatique (LEVY 108).

- Dans la cirrhose biliaire primitive, au contraire, il existe une augmentation de l'haptoglobine (associée, nous le verrons, à une augmentation de la β_1 lipoprotéine), qui est un signe de cholestase (LEVY 108).

Cependant, dans certains cas, l'haptoglobine peut être normale (ALBANO 1). On note, de plus, une augmentation constante de l'α_2 lipoprotéine et une augmentation considérable de la céruléoplasmine (correspondant, d'ailleurs, à une augmentation importante du cuivre dans le foie), qui existe aussi, mais à un degré plus faible, dans les cas d'obstruction biliaire extra-hépatique (SOTGIU 182).

Enfin, l'α_2 macroglobuline et les autres α_2 sont variables dans la cirrhose biliaire primitive (ALBANO 1).

d) GROUPE DES β_1 GLOBULINES

Les anomalies des β_1 globulines portent essentiellement sur :

- La β_1C et la β_1A globulines qui sont deux composants du complément (C_3). Lorsque le sérum vieillit, la β_1C disparaît et se transforme en β_1A.

Dans l'hépatite chronique évolutive, on note une diminution de la β_1C (HOBBS 89, travaillant sur des sérums très frais) et de β_1A (BULIGESCO 20, MAC LACHLAN 122, ZLOTNICK 215). Cette diminution, en général importante, du C_3 (non retrouvée par MACKAY 119) est typique du Lupus Erythémateux, comme l'a souligné SELIGMAN, et existe aussi dans d'autres maladies autoimmunes (HOBBS 89).

Pour certains, cet effondrement du taux du complément est dû à sa fixation sur des complexes antigène-auto-anticorps et est un argument en faveur de la nature auto-immune de l'affection. BURTIN considère la diminution de la β_1A comme un signe d'hypersplénisme (LEVY 108).

Il ne faut pas non plus oublier que le foie est l'un des organes qui synthétisent le complément et que donc les affections hépatiques peuvent s'accompagner d'un taux faible du complément (PARONETTO 146).

Dans la cirrhose biliaire primitive, la β_1A est presque toujours normale (comme d'ailleurs dans les ictères rétentionnels) alors qu'elle est diminuée dans les cirrhoses splénomégaliques et dans les cirrhoses graves. Ce fait pour ALBANO (1) paraît en contradiction avec la nature immunologique de l'affection.

- La β_1 lipoprotéine, qui est diminuée dans l'hépatite chronique évolutive (ZLOTNICK 215), signe d'insuffisance hépato-cellulaire alors qu'elle est augmentée dans la cirrhose biliaire primitive, signe de cholestase (LEVY 108)

- La Sidérophiline, qui est variable dans la cirrhose biliaire primitive (ALBANO 1). Elle diminue dans les phases évoluées de l'affection mais ce fait se voit dans toutes les cirrhoses (SOTGIU 182).

- L'ensemble des β_1 globulines, dont on note une diminution du nombre et de l'intensité des arcs dans l'hépatite chronique évolutive (ZLOTNICK 215).

e) GROUPE DES β_2 ET DES γ GLOBULINES . GROUPE DES IMMUNOGLOBULINES

C'est dans ce groupe que l'immunoélectrophorèse va nous apporter le plus de renseignements intéressants. Certes, elle va confirmer l'hypergammaglobulinémie que montre l'électrophorèse, mais elle va surtout nous apprendre le ou les types d'immunoglobulines qui constituent le pic γ.

Ainsi, VARAY (194) et HARTMANN (82) ont divisé les cirrhoses dysglobulinémiques (caractérisées par une hypergammaglobulinémie supérieure, à 40 % de la protidémie, une vitesse de sédimentation supérieure à 80 mm à la première heure et un test de Sia positif) en deux groupes :

. les cirrhoses où les trois immunoglobulines sont augmentées simultanément : c'est le cas de la plupart des cirrhoses très inflammatoires.

. les cirrhoses où il existe une augmentation préférentielle de l'une des trois immunoglobulines :

cirrhose avec macroglobulinémie
cirrhose avec syndrome "myélomateux" du type IgG ou IgA
cirrhose avec cryoglobulinémie.

Ces cirrhoses se distinguent des hépatites chroniques évolutives et des cirrhoses biliaires primitives qui représentent l'autre groupe d' hépatopathies dysglobulinémiques par leur absence d'anti-corps (absence de cellules de Hargraves, d'anticorps anti DNA, d'anticorps anti Globules Rouges....)

Peut-on établir dans l'hépatite chronique évolutive et dans la cirrhose biliaire primitive une telle classification ?

Nous allons voir que les résultats donnés par les différents auteurs sont nombreux et parfois contradictoires.

- Pour LEVY (108), l'augmentation des trois immunoglobulines est la règle et le fait que l'une d'elles reste normale est insystématisable. C'est également l'avis de HENNING (87), de LEBACQ (106) et de ZLOTNICK (215) dans l'hépatite chronique évolutive, et de ALBANO (1) dans la cirrhose biliaire primitive (où, cependant, les IgG ne sont pas en général augmentées de façon importante).

- Pour d'autres auteurs, il existe une augmentation préférentielle, voire isolée, de l'une ou de deux des trois classes d'Immunoglobulines. Et là, nous sommes obligés de distinguer hépatite chronique évolutive et cirrhose biliaire primitive.

+ Dans l'hépatite chronique évolutive

. HOBBS (89) insiste sur l'augmentation des IgG lentes et sur l'absence d'augmentation des IgA (qui, avec la diminution de la β_1C globuline explique l'absence de bloc $\beta\gamma$ à l' électrophorèse).

. BULIGESCO (20) et MAC LACHLAN (122) signalent une élévation des IgG et des IgM, alors que SCALISE (166) note une élévation marquée des IgG et des IgA, les IgM étant normales ou peu augmentées.

+ Dans la cirrhose biliaire primitive

. SOTGIU (182) trouve dans les cirrhoses biliaires primitives qui évoluent vers la cirrhose vraie une augmentation très remarquable des IgM, alors que les IgA et les IgG sont nettement moins élevées ; à la phase ultime de cirrhose, les trois immunoglobulines sont augmentées de façon parallèle (comme d'ailleurs dans presque toutes les cirrhoses). Pour lui, comme pour HOBBS (89), cette élévation des IgM est très importante du point de vue diagnostique, car elle est toujours présente dans les cholestases intra-hépatiques qui évoluent vers la cirrhose, tandis qu'elle manque constamment dans les cholestases extra-hépatiques même vieillies.

B - LE DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

Ce dosage va nous permettre une détermination quantitative indispensable du taux sérique des immunoglobulines.

1. TECHNIQUE

De nombreuses techniques sont utilisées, toutes reposent sur le principe simple de la diffusion - précipitation en gélose.

Nous décrirons, comme exemple, l'une des techniques les plus employées, qui est la méthode de MANCINI (1965).

Elle consiste à déposer le sérum du malade fraîchement prélevé, pur et dilué, sur une gélose dans laquelle, au préalable, ont été incorporés des anticorps spécifiques dirigés contre une immunoglobuline donnée. La diffusion du sérum dans la gélose va entraîner la formation, autour du trou de dépôt, d'un anneau de précipitation dont le diamètre est proportionnel à la concentration en immunoglobuline. L'utilisation simultanée de solutions d'immunoglobulines de référence dont la concentration est connue permet de déduire le taux de cette immunoglobuline dans le sérum testé.

Les taux normaux d'immunoglobulines sont variables selon les réactifs utilisés. Avec les "immunoplates" des Laboratoires HYLAND, les chiffres normaux chez l'adulte sont :

. pour les IgG : de 1200 $\pm$ 300 mg pour 100 ml.
. pour les IgA : de 288 $\pm$ 121 mg pour 100 ml.
. pour les IgM : de 80 $\pm$ 29 mg pour 100 ml.

2. RESULTATS

a) Nous commencerons, pour l'éliminer d'emblée, par le dosage des IgD. En effet, très peu de travaux lui sont consacrés; de plus, l'intérêt en paraît limité dans le diagnostic des cirrhoses (HOBBS 89). Sur une série de 116 hépatopathies chroniques variées, FEIZI (55) ne retrouve un taux élevé d'IgD que dans deux cas d'hépatite chronique évolutive sur 44, dans 2 cas de cirrhose cryptogénétique sur 19 et dans 2 cas de maladie de Wilson sur 6.

b) Quant au dosage des IgE, dernières immunoglobulines en date, découvertes par ISHIZAKA, dont l'importance clinique est grande en allergologie (puisqu'elles contiennent les anticorps de l'hypersensibilité immédiate), il n'a pas encore été pratiqué dans les maladies hépatiques (WALKER 197).

c) L'étude du dosage des IgG, des IgA et des IgM est bien plus intéressante. Ici encore, comme au sujet de l'immunoélectrophorèse, deux tendances s'affrontent :

. certains auteurs décrivent dans les hépatopathies chroniques évolutives une augmentation sélective ou très nettement prépondérante de l'une des 3 classes d'immunoglobulines, ce qui représente un critère diagnostique important.

. d'autres pensent, au contraire, que les trois immunoglobulines sont augmentées de façon rarement sélective, ce qui enlève au dosage tout intérêt direct.

Nous allons rapidement envisager les arguments en faveur de ces deux opinions et, pour cela, nous séparerons à nouveau cirrhose biliaire primitive et hépatite chronique évolutive ou cirrhose cryptogénétique.

- DANS LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE :

+ HOBBS (89) et MAC KELVEY (121) notent dans la cirrhose biliaire primitive une augmentation importante et isolée du taux des IgM. Ces IgM sont, en revanche, ainsi d'ailleurs que les autres immunoglobulines, normales dans la cirrhose biliaire secondaire. On voit donc la valeur de ce test dans le diagnostic différentiel de la cholestase chronique et dans le diagnostic différentiel avec les autres cirrhoses (HOBBS 88), d'autant qu'il existe dans la cirrhose de Laennec une augmentation prépondérante du taux des IgA (ce qui explique l'existence du bloc γ de l'électrophorèse (MAC KELVEY 121, LEE 107, TOMASI 192), et dans l'hépatite chronique évolutive (cirrhose juvénile) une élévation prépondérante du taux des IgG(HOBBS 88, LEE 107).

+ Cependant, l'intérêt diagnostique d'un taux élevé d'IgM est réfuté par de nombreux auteurs (FEIZI 55, PARONETTO 138, SHERLOCK 178, WALKER 197).

Ainsi, PARONETTO trouve bien une augmentation du taux des IgM dans 95 % des cas de cirrhose biliaire primitive, mais aussi dans 43 % des cas de cirrhose biliaire secondaire.

Pour FEIZI, travaillant sur 116 hépatopathies chroniques si le taux d'IgM est augmenté dans 81 % des cas de cirrhose biliaire primitive,il l'est aussi dans 21 % des cas d'obstruction de la voie biliaire principale, dans 70 % des cas de cirrhose éthylique et dans l'hémochromatose.

De plus, dans la cirrhose biliaire primitive, les IgG et les IgA sont également augmentées. Donc, pour cet auteur, l'augmentation sélective des IgM n'a pas de valeur diagnostique.

+ Quoi qu'il en soit, certains points intéressants méritent d'être soulignés:

. les taux d'IgM dans la cirrhose biliaire primitive sont parfois considérables et évoquent ceux de la maladie de Waldenström, à ceci près que les IgM de la cirrhose biliaire sont polyclonales à l'immunoélectrophorèse (HOBBS 88).

. les IgM semblent apparaître tardivement dans la maladie (encore que ce ne soit pas du tout constant : FEIZI 55) mais leur taux n'augmente pas toujours au cours de son évolution (PARONETTO 146, POPPER 155) . Il n'existe aucune corrélation entre le taux d'IgM et le titre de l'anticorps anti-mitochondrie ou de l'anticorps anti-nucléaire (HADZIYANNIS 81, WALKER 197).

- DANS L'HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE ET LA CIRRHOSE CRYPTOGENETIQUE

Ici encore, nous allons retrouver les controverses précédentes :

+ HOBBS (89) et LEE (107) signalent une augmentation très prépondérante du taux des IgG dans l'hépatite chronique évolutive au début, alors que ce n'est qu'ultérieurement que l'IgM augmente. Ceci est intéressant sur le plan diagnostique, car, dans l'hépatite virale, on assiste à une élévation notable, mais transitoire des IgM et à une augmentation plus modéréemais plus persistante de l'IgG (HOBBS 89, LEE 107, TOMASI 192) ; le taux des Immunoglobulines est normal dans l'ictère médicamenteux, et nous avons vu l'élévation prépondérante des IgA dans la cirrhose.

+ En fait, FEIZI (55) démontre, dans l'hépatite chronique évolutive, une augmentation :

. des IgG dans 65 % des cas
. des IgA dans 25 % des cas
. des IgM dans 52 % des cas.

Le pourcentage est à peu près superposable dans la cirrhose cryptogénétique, ce qui évoque l'hypothèse pour cet auteur selon laquelle la cirrhose cryptogénétique serait le stade tardif d'une hépatite chronique évolutive infra clinique

Donc, ici encore, le dosage des immunoglobulines ne nous apporte pas de test diagnostique valable.

- EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

La corticothérapie peut réduire le taux des immunoglobulines,au moins jusqu'à un certain point, surtout dans l'hépatite chronique évolutive (FEIZI). WOLHEIM (209) note, dans deux cas d'hépatite chronique évolutive traités par le cortancyl, une chute très importante du taux des IgG au cours du premier mois de traitement, en même temps que les taux d'IgM s'élèvent. Les IgA demeurent à peu près inchangées.

II - Les tests qui explorent l'immunité à médiation humorale

Ces tests sont multiples et font appel aux grandes techniques de l'immunologie, que nous allons rapidement situer dans un premier temps avant d'en étudier les résultats.

A - LES TECHNIQUES

Nous les diviserons en deux grands groupes :

- les techniques sérologiques classiques
- les techniques d'immunofluorescence.

1. LES TECHNIQUES SEROLOGIQUES CLASSIQUES

Les techniques classiques reposent sur les différents aspects que peut prendre in vitro la réaction entre un antigène et l'anticorps correspondant.

Il existe ainsi :

- des anticorps qui, en présence de l'antigène vont fixer le complément
- des anticorps agglutinants ou hémagglutinants
- des anticorps précipitants.

a) LA REACTION DE FIXATION DU COMPLEMENT

Elle se fait en deux temps :

. le premier temps consiste à mettre en présence l'antigène choisi et préalablement titré, le sérum du malade à tester, décomplémenté (par chauf-

fage à 56° pendant 30 minutes) et du complément de cobaye connu et titré.

. Le deuxième temps utilise un système révélateur formé d'hématies de mouton en quantité connue, sensibilisées par une hémolysine anti-hématies de mouton titrée, que l'on ajoute aux réactifs du premier temps. S'il reste du complément libre dans le milieu, les hématies vont hémolyser et il suffira d'apprécier le degré d'hémolyse.

Si le sérum du malade contient l'anticorps spécifique de l'antigène choisi, le complexe antigène-anticorps ainsi formé fixe le complément. En l'absence de complément libre, le système révélateur hématies de mouton - hémolyse ne pourra hémolyser. L'absence d'hémolyse traduit donc une réaction positive (l'anticorps est présent dans le sérum testé), la présence d'hémolyse une réaction négative.

La réaction de fixation du complément est très fréquemment utilisée ; en sérologie syphilitique, son application constitue la réaction de Bordet - Wasserman. C'est une méthode sensible qui peut être employée avec de très nombreux antigènes (en particulier tissulaires). Elle est qualitative et quantitative.

b) LES REACTIONS D'AGGLUTINATION

On en distingue deux types :

. les réactions d'agglutination directe, utilisant des antigènes particulaires: bactéries, cellules et surtout hématies (c'est alors l'hémagglutination directe).

. et les réactions d'agglutination passive. Si l'on veut, en effet, utiliser des antigènes solubles, on est obligé de fixer ces antigènes à la surface de particules inertes qui servent de support. En présence de l'anticorps correspondant, ces particules vont suivre passivement l'antigène et on verra l'agglutination à l'œil nu ou au microscope.

Les particules utilisées sont nombreuses ; deux sont surtout employées :

. les particules de latex (et on parle de tests au latex. Par exemple le test au latex pour la détection du facteur rhumatoïde).

. les globules rouges (on parle alors d'hémagglutination passive, dont la technique a été mise au point par BOYDEN).

Nous ne parlerons pas des divers procédés que l'on utilise pour fixer l'antigène sur les particules ou sur les globules rouges.

L'hémagglutination passive est une méthode très sensible, cent fois plus que la réaction de fixation du complément et mille fois plus que la réaction de précipitation. Elle peut s'appliquer à l'étude des antigènes tissulaires. Le seul ennui est qu'elle est difficilement quantitative.

L'hémagglutination directe est très utilisée dans l'étude des anticorps anti-érythrocytaires. Cependant, certains anticorps dits " incomplets " ou mieux "unifonctionnels" (par exemple l'anticorps anti Rhésus) se fixent bien

sur les hématies correspondantes, mais ne peuvent provoquer l'hémagglutination. Il faut alors utiliser des artifices :

. emploi d'enzymes protéolytiques (papaïne, trypsine) ;

. surtout emploi de sérums antiglobulines humaines : l'anticorps anti Rhésus est bien sûr une γglobuline humaine. Si l'on emploie un sérum anti γ globuline humaine (qui contient des anticorps complets ou bivalents), l'agglutination pourra alors se produire.

C'est le principe du test de COOMBS dont il existe :

- in test direct ; si les anticorps sont déjà fixés sur les hématies du sujet, la simple addition du sérum anti γ globuline entraînera l'agglutination.

- et un test indirect, qui recherche les anticorps libres dans le sérum. On incube alors d'abord le sérum supposé contenir les anticorps avec des hématies correspondantes (par exemple ORh+ dans le cas de recherche de l'anticorps anti Rh). Puis on ajoute le sérum anti γ globuline. Si le sérum du malade contient l'anticorps, l'agglutination se produit.

On peut utiliser des sérums anti γ globulines polyvalents ou des sérums spécifiques anti IgG, anti IgA ou anti IgM.

c) LA REACTION DE CONSOMMATIONDE L'ANTIGLOBULINE

L'utilisation des sérums anti γ globulines a également permis de mettre au point la réaction de consommation de l'antiglobuline, préconisée par STEFFEN.

Cette réaction consiste à évaluer comparativement le titre d'un sérum antiglobuline vis à vis de globules rouges Rh+ sensibilisés par un anticorps anti Rh, après contact avec différents échantillons d'une suspension antigénique donnée (par exemple, extraits d'organe) sensibilisés soit avec le sérum d'un malade, soit avec un sérum normal, soit avec un sérum témoin positif. La fixation sur l'antigène des anticorps entraîne une diminution du titre du sérum antiglobulinique (EYQUEM 51). C'est une réaction de pratique difficile.

d) LES REACTIONS DE PRECIPITATION

Si l'on met en présence, en quantités convenables, un antigène soluble et l'anticorps correspondant précipitant, on va observer une opacification du mélange, limpide au départ : il s'est produit une précipitation.

Les réactions de précipitation peuvent être qualitatives ou quantitatives. Elles se pratiquent :

. en tube : c'est la précipitation ou la floculation en milieu liquide.

. en gélose : c'est la précipitation en gélose selon la technique d'OUCHTERLONY. Nous en avons déjà vu le principe à propos de l'immunoélectrophorèse et du dosage des immunoglobulines. On appelle encore cette technique immuno-diffusion en gélose.

Les techniques de précipitation nécessitent toujours un antigène soluble ; leur sensibilité est moindre que celle des autres réactions immunologiques.

2. LES TECHNIQUES D'IMMUNOFLUORESCENCE

Dernières en date à avoir été introduites en immunologie, et très utilisées depuis, elles représentent une méthode immuno-histochimique ou immunocytochimique dont le principe consiste à rendre visible le complexe antigène - anticorps en marquant directement ou indirectement l'anticorps avec un colorant fluorescent (le plus souvent, isothiocyanate de fluorescéine) et en examinant la préparation au microscope en lumière ultra violette.

En immunologie hépatique, les antigènes sont représentés par des coupes à congélation de 4 à 6 µ d'épaisseur d'organes normaux ou pathologiques, humains ou animaux ou de fragments des propres organes du malade, prélevés par biopsie (par exemple biopsie hépatique).

Les deux intérêts principaux de ces techniques sont d'une part leur sensibilité et d'autre part l'étude qu'elles permettent de la localisation, au niveau du tissu examiné ou de la cellule tissulaire, du complexe antigène - anticorps.

Trois grands types de méthodes doivent être distingués :

a) L'IMMUNOFLUORESCENCE DIRECTE

Elle consiste à isoler les anticorps du sérum du malade et à les conjuguer à l'isothiocyanate de fluorescéine ; on fait alors agir, en un seul temps, les anticorps ainsi marqués directement sur l'antigène.

Si l'anticorps est spécifique de l'antigène, le complexe antigène - anticorps demeure fluorescent après les lavages.

De pratique difficile, cette méthode est rarement employée en routine.

b) L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

Décrite par COONS en 1950, c'est de loin la méthode la plus utilisée. Son principe est de révéler le complexe antigène - anticorps en ajoutant un sérum anti γ globulines humaines conjugué à la fluorescéine.

Elle se pratique donc en deux temps, séparés par de nombreux lavages :

- dans un premier temps, on fait incuber le sérum pur et dilué du malade supposé contenir l'anticorps sur des coupes à congélation de divers tissus;
- dans un 2ème temps, on ajoute le conjugué fluorescent anti γ globulines humaines.

Cette méthode, très intéressante, permet à l'échelon cellulaire, de noter :

. soit une fluorescence du noyau dont l'aspect homogène ou non pourra donner des indications sur le type d'antigène (ou d'anticorps en cause) ;

. soit une fluorescence cytoplasmique homogène (évoquant alors un anticorps spécifique d'organe) ou "à gros grains" (évoquant un anticorps non spécifique d'organe) ;

. soit, enfin, une fluorescence de la membrane cellulaire.

L'utilisation de plusieurs organes (humains ou animaux) permettra de contrôler la présence ou l'absence de spécificité d'organe ou d'espèce des anticorps ainsi déterminés. Si l'on fait la réaction entre le sérum et l'organe du même malade, on aura la preuve évidente qu'il s'agit d'un auto - anticorps.

L'emploi de conjugués fluorescents anti γ globulines polyvalents est le plus fréquent. Cependant, si l'on veut préciser la ou les classes auxquelles appartiennent les anticorps, il faudra se servir de sérums fluorescents spécifiques anti IgG, anti IgA et anti IgM.

L'utilisation des conjugués fluorescents anti β1C globuline humaine (qui est l'un des composants du complément) permet de réaliser en immunofluorescence une réaction de fixation du complément. Cette technique a

Cette technique a permis de révéler la plupart des anticorps circulants que l'on trouve dans les affections hépatiques et dans les maladies auto-immunes en général. Il faut cependant préciser qu'elle ne possède qu'un aspect semi-quantitatif, l'appréciation de l'intensité de la fluorescence (notée en général de 0 à ++++) restant assez subjective.

c) LA TROISIEME TECHNIQUE D'IMMUNOFLUORESCENCE

Elle consiste à faire agir directement sur les coupes de tissu les conjugués fluorescents anti γ globulines polyvalents ou anti - immunoglobulines spécifiques. Cette technique ressemble à l'immunofluorescence directe dont elle se distingue cependant par le fait qu'on n'utilise pas le sérum du malade. Elle a permis :

. soit de mettre en évidence, au niveau du foie de malades atteints d'hépatite chronique évolutive ou de cirrhose biliaire primitive, des cellules (qui sont essentiellement des plasmocytes) contenant des γ globulines. Ce sont les nombreux travaux de POPPER et coll. (28-143) et de HADZIYANNIS (80).

. soit de démontrer la fixation in vivo des anticorps sur le propre foie du malade, lorsque la simple addition du conjugué fluorescent provoque une fluorescence de l'hépatocyte (LEVY 108).

. soit, éventuellement, de localiser sur les biopsies hépatiques de malades variés le facteur rhumatoïde, en utilisant un agrégat fluorescent de γ globulines humaines (BONOMO 18).

B - LES RESULTATS

Toutes les techniques immunologiques que nous venons de passer en revue ont permis de découvrir un très grand nombre d'anticorps dans les maladies hépatiques.

Certains de ces auto-anticorps étaient déjà connus pour exister dans les maladies auto-immunes classiques (telles les thyroïdites, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, les hémopathies auto-immunes, la maladie de Biermer).

D'autres auto-anticorps, et c'est surtout l'immunofluorescence qui les a révélés, ont été plus spécifiquement retrouvés dans les hépatopathies chroniques, bien qu'ils puissent exister dans les autres affections auto-immunes. Les premiers à avoir été découverts - et c'est FIESSINGER en 1908 qui les a mis en évidence par fixation du complément - ont été les anticorps appelés "anti foie". Bien qu'ils soient donc étudiés depuis fort longtemps, et malgré l'apport de l'immunofluorescence, nous verrons qu'ils sont très contestés et que l'espoir d'isoler des auto-anticorps spécifiques du foie est demeuré vain.

Nous terminerons ce paragraphe par l'étude de l'antigène "Australia" qui, bien que n'ayant pas de valeur diagnostique directe dans les hépatopathies chroniques évolutives, doit être comprise dans le bilan immunologique.

Nous diviserons notre étude en cinq parties :

1. Les anticorps d'intérêt secondaire
2. Les auto-anticorps habituellement retrouvés dans les maladies dont on admet une pathogénie auto-immune.
3. Les auto-anticorps plus spécifiquement retrouvés dans les hépatopathies chroniques évolutives.
4. Classification des anticorps selon leur spécificité.
5. L'Antigène "Australia" et l'anticorps correspondant.

1. LES ANTICORPS D'INTERET SECONDAIRE

Leur survenue éventuelle dans les hépatopathies chroniques évolutives (comme, d'ailleurs, dans certaines maladies auto-immunes) ne saurait en rien constituer un test diagnostique.

a) LES ANTISTREPTOLYSINES

HENNING (87) signale dans l'hépatite chronique et dans la cirrhose, une augmentation fréquente du taux d'antistreptolysines O.

Ce fait est à rapprocher de la réponse en anticorps spécifiques nettement exagérée, par rapport à celle des sujets normaux, qui suit l'immunisation des malades par la toxine tétanique et la toxine diphtérique (PARONETTO 142).

HOLBOROW (90) a retrouvé, de son côté, chez 22 malades hépatiques (dont le diagnostic n'est pas précisé) la présence de protéine C réactive dans 4 cas.

b) LES FAUSSES REACTIONS SEROLOGIQUES POSITIVES DE LA SYPHILIS

On a décrit des réactions de Bordet-Wasserman faussement positives (c'est-à-dire positives en l'absence d'une étiologie spécifique) ;

- dans la cirrhose biliaire primitive (PARONETTO 146, WALKER 199).

- dans l'hépatite chronique évolutive (GELZAYD 70, MACKAY 115, MAC LACHLAN 122, VARAY 194).

La fréquence de ces réactions faussement positives est variable selon les auteurs : élevée pour certains, elle est faible pour NAKACHE (130) qui ne trouve que deux cas positifs sur 106 cirrhoses.

2. LES AUTO-ANTICORSP HABITUELLEMENT RETROUVES DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES

On peut trouver, en effet, dans les hépatopathies chroniques, des anticorps qui existent le plus souvent dans les autres affections auto-immunes, dont ils constituent d'ailleurs un critère diagnostique important. Ces anticorps sont nombreux ; nous les décrirons successivement en étudiant en quoi leur existence dans les affections hépatiques peut nous orienter vers le groupe particulier des hépatopathies chroniques évolutives.

a) LES AUTO-ANTICORPS DIRIGES CONTRE LES ELEMENTS FIGURES DU SANG

Nous étudierons successivement :

- les auto anticorps anti érythrocytaires
- les auto anticorps anti leucocytaires
- les auto anticorps anti plaquettaires

1/ LES AUTO-ANTICORPS ANTI-ERYTHROCYTAIRES

Fréquémment rencontrés dans les anémies hémolytiques auto-immunes ils ont été souvent étudiés dans les maladies hépatiques.

- Mise en évidence

Deux types de tests sont utilisés : tests globulaires et tests sériques.

. les tests globulaires utilisent les hématies du malade, sur lesquelles les auto anticorps se sont déjà fixés in vivo. Il suffit pour les révéler d'utiliser un sérum antigammaglobuline. Ces tests globulaires sont représentés par le test de Coombs direct, avec des sérums antigammaglobulines polyvalents et des sérums anti immuglobulines spécifiques (anti IgG, anti IgM). On emploie également des sérums anti complément, car certains auto-anticorps fixent le complément. On peut aussi étudier l'agglutination des hématies traitées par les enzymes protéolytiques (papaïne en particulier).

L'optimum thermique d'action des anticorps étant différent, on travaillera à la fois sur les hématies du sujet séparées à + 4° et sur les hématies séparées à 37°.

. les tests sériques utilisent le sérum du malade et l'éluat obtenu par chauffage à 56° des hématies lavées en milieu salin ou albumineux, que l'on centrifuge ensuite. (Le surnageant ou éluat contient les auto anticorps qu'on a de cette façon "décrochés" des hématies).

Ces tests sériques comprennent :

- le test de Coombs indirect
- l'étude de la spécificité des anticorps vis à vis d'un pannel d'hématies connues et typées, traitées par la papaïne.

Ici, aussi, on travaillera sur le sérum séparé à 4° et sur le sérum séparé à 37°.

On aurra ainsi déterminé le titre et la spécificité des anticorps.

- Caractères des anticorps

On distingue 3 groupes principaux d'anticorps anti érythrocytaires :

. les anticorps chauds, qui sont des IgG, ont une spécificité anti rhésus . Ils ont une activité agglutinante : on les appelle encore agglutinines chaudes.

Ils représentent la cause la plus fréquente des anémies hémolytiques auto-immunes.

. les auto anticorps froids ou agglutinines froides : ce sont des IgM et leur optimum se situe entre 0 et 4°. Ils fixent souvent le complément.

Leur activité est :

. agglutinante dans tous les cas
. hémolysante parfois : c'est l'hémolysine froide, acide et monophasique.

. l'hémolysine biphasique de Donath-Landsteiner qui est une IgM fixant le complément. Elle se fixe à froid sur les globules rouges (+4°) et elle provoque l'hémolyse à 37°.

Tous ces auto anticorps sont dirigés contre des antigènes normaux des globules rouges (et non pas des antigènes modifiés).

- Répartition des auto-anticorps

Les résultats sont variables selon les auteurs :

. LEVY (108) a pratiqué 51 tests de Coombs dans un groupe de malades atteints d'hépatite virale, d'hépatite chronique et de cirrhoses diverses. 2 cas seulement sont positifs, si l'on ne tient pas compte de la très fréquente auto agglutinabilité des hématies traitées par les enzymes, qui est cependant particulière à ce groupe de malades .

. COPPO (29) souligne que le test de Coombs direct et indirect est positif de façon non significative dans les divers groupes étiologiques de cirrhoses.

. FODOR (58-59) dans deux études successives notent :

+ dans les 28 hépatites chroniques testées,
1 test de Coombs sérique positif dans 23 cas
1 test à la papaïne positif dans 20 cas

1 test de Coombs globulaire positif dans 6 cas
(dont l'un possédait aussi une hémolysine biphasique)

- dans une série plus importante de 218 hépatites chroniques
1 test de Coombs sérique positif dans 32 cas
1 test à la papaïne positif dans 46 cas
1 test de Coombs globulaire positif dans 2 cas

3 malades présentaient une hémolysine

. HENNING (87) signale, dans l'hépatite chronique, l'apparition fréquente d'anticorps anti érythrocytaires, avec titre élevé d'agglutinines froides, et même d'hétéroagglutinines.

. LEBACQ (106) note dans 2 cas d'hépatite chronique évolutive associée à une rectocolite hémorragique, 1 test de Coombs sérique positif 2 fois et 1 test de Coombs globulaire positif une fois.

. MAC LACHLAN (122) ne retrouve aucun test de Coombs positif dans 9 cas d'hépatite chronique évolutive.

NAKACHE (130) donne les résultats suivants :

	Cirrhose éthylique		Cirrhose méta ictérique		Cirrhose biliaire		Cirrhose Cryptogénétique	
	Nbre de cas	Nbre de +	Nbre de cas	Nbre de +	Nbre de cas	Nbre de +	Nbre de cas	Nbre de +
- Test de Coombs	62	1	11	0	6	0	27	0
- Elution	62	6	11	2	6	1	27	0
- Auto agglutination des hématies bromélinées	62	22	11	6	6	1	27	7
- Agglutinines froides	62	3	11	2	6	1	27	0

. VARAY (194) enfin souligne la fréquence du test de Coombs positif dans l'hépatite lupoïde, alors que dans les cirrhoses dysglobulinémiques il n'y a pas d'anticorps anti érythrocytaires.

Les auto anticorps anti érythrocytaires ne paraissent donc pas avoir de valeur diagnostique bien significative dans les hépatopathies chroniques . D'ailleurs, l'anémie hémolytique est loin d'être constante dans ces affections puisque BULIGESCO (20) ne retrouve un chiffre de globules rouges inférieur à 4.000 000 que dans 50 % des cas des hépatites chroniques et que FODOR (59) note une anémie auto-immune vraie dans 10 cas sur 28.

2/ LES AUTO-ANTICORPS ANTI-LEUCOCYTAIRES

- Mise en évidence

Les auto anticorps anti leucocytaires peuvent être mis en évidence par:

- le test de leuco-agglutination de Dausset
- le test de consommation de l'antiglobuline.

- Résultats

Le test de leuco agglutination a été positif dans 3 cas sur 28 hépatites chroniques pour FODOR (59). Dans une étude ultérieure, cet auteur trouve 5 résultats positifs dans une série de 218 hépatites chroniques. (58)

La leucopénie dans ces affections est également relativement rare : dans 10 % des cas pour BULIGESCO (20), dans 36 % des cas pour FODOR (59).

3/ LES AUTO-ANTICORPS ANTI-PLAQUETTAIRES

Deux techniques délicates permettent de les mettre en évidence :

- test de thrombo-agglutination de Dameshek et Dausset ;
- réaction de fixation du complément sur plaquettes.

Ces auto anticorps ont été rarement recherchés dans les maladies hépatiques.

Seul, FODOR (59) les a recherchés dans l'hépatite chronique et ne les a trouvés dans aucun cas.

HENNING (87) cependant, faisant une revue de la littérature, signale la présence relativement fréquente de ces anticorps dans l'hépatite chronique.

La thrombopénie est inconstante dans cette affection.

Signalons qu'en dehors de ces auto anticorps que nous venons d'étudier, certains auteurs ont recherché la présence d'allo anticorps naturels et immuns anti érythrocytaires, anti leucocytaires et anti plaquettaires (en particulier NAKACHE 130).

b) LES FACTEURS RHUMATOIDES ET LES AUTRES ANTIGLOBULINES

Les facteurs rhumatoïdes, que l'on rencontre dans plus de 80 % des cas de polyarthrite chronique rhumatoïde et dans 20 à 30 % des cas de lupus érythémateux disséminé (BADIN 8) sont des auto-anticorps (de type IgM) dirigés contre les gammaglobulines (en général 7S ou IgG). On les appelle pour cette raison des antiglobulines.

Nous verrons qu'il peut exister d'autres types d'antiglobulines (cryoglobulines, antiglobulines du type Milgrom) que nous étudierons brièvement à la fin de ce paragraphe.

1/ LES FACTEURS RHUMATOIDES

- Techniques de recherche

Deux types de techniques, d'ailleurs complémentaires, sont employées:

. les unes utilisent des hématies sensibilisées, c'est-à-dire recouvertes d'anticorps anti hématies par suite d'un contact avec de faibles doses, non agglutinantes, de sérum anti hématies. Le facteur rhumatoïde étant une antiglobuline, il se fixe sur l'anticorps anti hématie et provoque une hémagglutination. C'est le principe de la réaction de Waaler - Rose, où les hématies utilisées sont des hématies de mouton. On peut également employer des hématies humaines O Rh + (BADIN 8) selon la technique d'EYQUEM.

. Les autres se pratiquent sur des particules inertes (de latex, surtout) revêtues de gammaglobulines obtenues dans la fraction II de Cohn, selon la méthode de Singer et Plotz. Elles peuvent se faire sur lame ou en tube. NORUP (135) enfin utilise un test d'agglutination des streptocoques.

– Caractères des facteurs rhumatoïdes dans les maladies hépatiques

Les facteurs rhumatoïdes que l'on détecte dans les affections hépatiques sont différents des facteurs rhumatoïdes de la polyarthrite rhumatoïde comme l'a montré BONOMO (18) par chromatographie sur cellulose. Ce sont cependant, comme ces derniers des globulines 19 S.

BONOMO a, par ailleurs, démontré, par une technique d'immunofluorescence indirecte sur les biopsies hépatiques de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, de cirrhose post nécrotique ou d'hépatite virale, la présence dans le foie de cellules mésenchymateuses qui synthétisent le facteur rhumatoïde. PARONETTO n'y a réussi dans aucun cas de cirrhose biliaire primitive.

Une méthode semblable d'immuno-fluorescence a été utilisée par LACHMANN (104) pour étudier la fixation tissulaire du facteur rhumatoïde.

– Répartition des facteurs rhumatoïdes dans les affections hépatiques

Les résultats obtenus sont variables selon l'affection hépatique considérée et selon les auteurs.

Un élément, cependant, domine : c'est la fréquence de positivité nettement plus grande du test au latex par rapport à la réaction de Waaler - Rose, apparemment moins sensible mais plus spécifique (BOUCHIER 19). Seul, LEVY (108) ne partage pas cet avis et conclut que le test au latex peut être sans aucun doute abandonné.

Les facteurs rhumatoïdes sont assez fréquemment retrouvés dans les diverses maladies hépatiques aigües et chroniques. Ainsi :

. chez 104 malades ictériques variés, BADIN (8) trouve 40 fois un test au latex positif, contre 30 fois un Waaler-Rose positif. C'est dans la cirrhose qu'on note la plus grande fréquence et le titre le plus élevé, l'hépatite aigüe ayant le plus faible pourcentage de positivité.

. dans les 60 maladies hépatiques testées, BONOMO (17) ne signale aucun cas positif à la réaction de Waaler Rose; en revanche, 11,6 % des cas ont un test au latex positif.

Etudions maintenant la répartition des facteurs rhumatoïdes selon le type d'affection.

+ Dans l'hépatite virale

Auteurs	Nombre de cas	% de Waler-Rose +	% de Latex +
ATWATER (7)	59		42 %
BOUCHIER (19)	12	8 %	17 %
DRESNER (45)	8		37 et 75 % *
HOLBOROW (90)	13		38 %
LEVY (108)	39	9 %	0 %
	10 (formes cholestatiques)	20 %	0 %
WALKER (199)	4 (formes cholestatiques)		75 %

* selon qu'on teste le sérum total ou la fraction euglobulinique.
Les réactions se négativent le plus souvent à la guérison -
La persistance d'un test au latex positif évoque une maladie hépatique évolutive (ATWATER 7) -

+ Dans les diverses cirrhoses (autres que les cirrhoses biliaires et les cirrhoses cryptogénétiques)

REACTION DE WAALER-ROSE

Auteurs	Cirrhose éthylique		Cirrhose post hépatique ou post nécrotique	
	nombre de cas	% de +	nombre de cas	% de +
BOUCHIER (19)	10	10 %		
NAKACHE (130)	62	19 %	11	18 %
LEVY (108)	25	36 %	14	57 %
NORUP (135)	15	13 %	36	19 %

TEST AU LATEX

Auteurs		Cirrhose éthylique		Cirrhose post hépatique ou post nécrotique		Autres cirrhoses	
		Nbre de cas	% de +	Nbre de cas	% de +	Nbre de cas	% de +
ATWATER	(7)	66	57%	5	60%		
BOUCHIER	(19)	10	30%				
NAKACHE	(130)	62	40% Llame 16% Ltube	11	27% Llame 10% Ltube		
DRESNER	(45)	69	25% 68% *				
ELLING	(49)	9	33%	13	62%		
HOLBOROW	(90)	2	100%			1	0%
LEVY	(108)	25	9%	14	14%		
MAC LACHLAN	(122)	45	24%				
NORUP	(135)	15	40%	36	39%		

* selon qu'on teste le sérum total ou la fraction euglobulinique.

+ Dans les hépatopathies évolutives et les cirrhoses biliaires secondaires.

REACTION DE WAALER-ROSE

Auteurs		Cirrhose cryptogénétique		Hépatite chronique (évolutive)		Cirrhose biliaire (primitive)	
		Nbre de cas	% de +	Nbre de cas	% de +	Nbre de cas	% de +
BOUCHIER	(19)	44	23%	38	21%	12	33%
NAKACHE	(130)	27	15%			6	0%
DEBRAY	(31)			6	67%		
FODOR	(58)			17	6%		
LEBACQ	(106)			2	100%		
LEVY	(108)	21	37%	36	51%	22	31%
MACKAY	(119)			50	8%		
NORUP	(135)	37	14%				

TEST AU LATEX

		Cirrhose cryptogénétique		Hépatite chronique (évolutive)		Cirrhose biliaire (primitive)		obstruction biliaire extra-hépatique et cirrhose biliaire secondaire	
		Nombre de cas	% de +	Nombre de cas	% de +	Nombre de cas	% de +	Nombre de cas	% de +
ATWATER	(7)							13	77%
BOUCHIER	(19)	17	39%	20	53%	5	42%		
NAKACHE	(130)	27	22%Llame 7%Ltube			6	33%Llame 0%Ltube		
DEBRAY	(31)			6	17%				
DRESNER	(45)					7	28 & 71%*		
ELLING	(49)	14	21%					2	0%
FODOR	(58)			220	30%				
HOLBOROW	(90)					2	50%	1	100%
LEVY	(108)	21	10%	36	9%	22	0%		
MAC LACHLAN	(122)			19	58%				
NORUP	(135)	37	41%					5	40%
PARONETTO	(146)					14	68%	7	43%
WALKER	(199)					32	28%	21	20%

* selon qu'on teste le sérum total ou la fraction euglobulinique.

– Dans les autres affections hépatiques

. pour ATWATER (7) = 79% de tests au latex positifs dans les stéatoses

80% dans les cancers primitifs ou secondaires du foie.

. pour DRESNER (45) = 83% de tests au latex positifs (avec la fraction euglobulinique du sérum) dans les métastases hépatiques.

. pour WALKER (199)= 25% de tests au latex positifs dans les autres cholestases chroniques.

Au total, la comparaison de ces divers résultats (dont la variabilité est grande selon la technique employée) montrent que la présence des facteurs rhumatoïdes dans les maladies hépatiques est extrêmement peu spécifique sur le plan étiologique (WALKER 199-200). Certes, le pourcentage de positivité est relativement élevé dans les hépatopathies chroniques évolutives mais il l'est à peu près autant, sinon plus, dans la cirrhose éthylique, ou post nécrotique, dans l'hépatite virale et dans la cirrhose biliaire secondaire ou dans l'obstruction biliaire extra-hépatique (COPPO 29) . L'existence de facteurs rhumatoïdes dans ces dernières en sougline l'absence d'intérêt dans le diagnostic des ictères chroniques par rétention (WALKER 199-200).

De même, l'absence totale de spécificité des tests pour une affection hépatique donnée en rend l'intérêt diagnostique fort modeste (BADIN 8, BOUCHIER 19, DRESNER 45, LEVY 108, NORUP 135).

Cependant, la présence et surtout la persistance des facteurs rhumatoïdes peuvent être corrélées, dans les affections hépatiques en général, à l'activité inflammatoire et à la sévérité de la maladie (ATWATER 7) - un test au latex positif indique un mauvais pronostic dans la cirrhose (ATWATER 7, LEVY 108)-NAKACHE (130) trouve une corrélation significative entre les tests au latex et l'augmentation des gammaglobulines et des transaminases, et un taux faible de phosphatases alcalines.

LEVY (108) signale une relation significative entre la fréquence de positivité de la réaction de WAALER-ROSE, l'augmentation de volume du foie et l'absence d'ictère et d'élévation des IgA à l'immunoélectrophorèse.

Le facteur rhumatoïde, étroitement lié à la lésion hépatocellulaire , représente un bon examen fonctionnel hépatique (DRESNER).

Les rémissions cliniques des maladies hépatiques, enfin, s'accompagnent souvent d'une négativation des tests (MAC LACHLAN) -

2/ LES AUTRES ANTIGLOBULINES

A côté des facteurs rhumatoïdes, d'autres antiglobulines ont été quelquefois signalées dans les affections hépatiques.

– Les crypglobulines

Ce sont des auto anticorps anti IgG ; elles représentent une variété particulière de facteurs rhumatoïdes. Elles appartiennent le plus souvent à la classe des IgM.

Les complexes antigène - anticorps se forment, et précipitent seulement à froid (d'où le nom de cryoglobulines), et sont dissociés à chaud.

Par opposition au facteur rhumatoïde qui est polyclonal, les cryoglobulines sont souvent monoclonales.

Dans les hépatites chroniques, l'apparition de cryoglobulines est fréquente (HENNING 87). Ainsi FODOR (58) les retrouve dans 124 cas sur 358 (soit 34,6%). Mais leur incidence est habituellement bien plus grande dans les collagénoses malignes (92,3%), les réticuloses (75%) et les néoplasies (50%).

Dans les cirrhoses dysglobulinémiques, VARAY (195) et HARTMANN (82) isolent, nous l'avons déjà vu, le groupe des cirrhoses avec cryoglobulinémie, qui s'accompagnent de purpura et de manifestations hémorragiques et où le rôle du froid est net.

– Les antiglobulines du type Milgrom

Ce sont des antiglobulines non spécifiques que l'on rencontre dans la polyarthrite rhumatoïde et chez les sujets transplantés. NAKACHE (130) les signale 16 fois dans 106 cirrhoses d'étiologies diverses :

. 7 fois dans 62 cirrhoses éthyliques
. 1 fois dans 11 cirrhoses meta ictériques
. 2 fois dans 6 cirrhoses biliaires
. 6 fois dans 27 cirrhoses cryptogénétiques.

Ils n'ont, en revanche, jamais retrouvé d'antiglobulines anti Gm (les facteurs Gm sont des marqueurs génétiques portés par les chaînes lourdes des immunoglobulines IgG).

c) L'AUTO-ANTICORPS ANTI-MUQUEUSE GASTRIQUE

L'auto-anticorps anti muqueuse gastrique est quasi spécifique de l'anémie de Biermer ; DE BOER (30) le note dans 88% des cas.

1/ L'ANTIGENE

Il est strictement spécifique d'organe et il a été localisé, par centrifugation, dans la fraction microsomiale des homogénats de muqueuse gastrique. Il semble appartenir au réticulum endoplasmique lisse des cellules bordantes.

Du point de vue biochimique, l'antigène gastrique présente de nombreuses similitudes avec l'antigène microsomial des cellules thyroïdiennes.

2/ REPARTITION DE L'ANTICORPS

L'anticorps a été rarement recherché dans les affections hépatiques.

Deux techniques permettent de le mettre en évidence :

. la réaction de fixation du complément avec des homogénats de muqueuse gastrique,

. et surtout l'immunofluorescence indirecte sur muqueuse gastrique humaine ou animale, avec des immunsérums conjugués anti IgG et anti complément.

Elle est plus sensible que la fixation du complément. L'anticorps provoque une fluorescence homogène du cytoplasme des seules cellules bordantes.

DONIACH (40) publie la statistique suivante :

- dans 31 cas d'hépatite chronique évolutive, 3 (soit 10%) sont positifs mais avec un titre faible.
- les cas de cirrhose biliaire primitive n'ont pu être testés à cause de l'interférence due à la fluorescence mitochondriale (Cf le paragraphe "anticorps anti mitochondrie").
- dans 22 cas de cirrhose cryptogénétique, 3 (soit 14%) sont positifs ; mais l'un des malades avait une anémie de Biermer
- la fréquence est, en outre, de 14% dans la cirrhose éthylique, de 12% dans l'hépatite virale, de 4% dans les autres affections hépatiques.

L'auteur souligne :

- le peu de valeur diagnostique de la recherche, l'anticorps étant retrouvé dans les divers groupes de maladies hépatiques,
- la prédominance nette chez la femme,
- la corrélation possible avec l'anémie de Biermer : 3 des malades positifs avaient l'un, une anémie de Biermer vraie et les deux autres, une gastrite atrophique.

d) LES AUTO-ANTICORPS ANTI-THYROIDIENS

Spécifiques d'organe, les auto-anticorps anti thyroïdiens sont habituels dans les affections thyroïdiennes auto-immunes (thyroïdite d'Hashimoto en particulier) dont ils constituent un argument diagnostique important.

1/ LES ANTIGENES

Trois antigènes distincts doivent être distingués :

- un antigène cytoplasmique qui appartient à la fraction microsomiale des cellules thyroïdiennes. Il serait de nature lipoprotéique.
- deux antigènes contenus dans la colloïde :
  - . la thyroglobuline
  - . le CA2 antigène (ou 2ème antigène de la colloïde) décrit par DONIACH.

2/ MISE EN EVIDENCE DES ANTICORPS

Plusieurs méthodes ont été proposées pour mettre en évidence ces divers anticorps. Les principales sont :

. la réaction de fixation du complément avec un antigène cytoplasmique purifié, qui détecte l'anticorps anti-microsome ;

. la réaction d'hémagglutination passive avec des hématies tannées revêtues de thyroglobuline et le test au latex qui s'appliquent à l'anticorps anti-thyroglobuline.

. l'immunofluorescence indirecte, surtout, sur coupes fixées ou non fixées , de thyroïde pathologique (maladie de Basedow (DONIACH 40). Elle permet de mettre en évidence les deux types d'anticorps précédents:c'est la seule technique qui révèle l'anticorps anti CA2.

Un problème d'interprétation se pose en immunofluorescence entre l'anticorps cytoplasmique thyroïdien et l'anticorps anti mitochondrie ; nous l'étudierons avec ce dernier

3/ REPARTITION DES ANTICORPS

Fréquemment retrouvés dans les affections thyroïdiennes (dans 98% des thyroïdites d'Hashimoto et dans 83% des myxoedèmes pour DONIACH et ROITT (cité par FODOR 58), leur fréquence dans les maladies hépatiques est assez régulièrement répartie.

- L'anticorps anti microsome

DONIACH (40) par immunofluorescence note l'anticorps dans :

11 % des cas d'hépatite chronique évolutive
15 % des cas de cirrhose cryptogénétique
16 % des cas d'hépatite virale
14 % des cas de cirrhose éthylique
4 % des cas d'affections hépatiques variées.

Les 41 cas de cirrhose biliaire primitive n'ont pu être testés, à cause de leur positivité en anticorps anti mitochondrie. Cependant, après absorption de ces derniers par des fractions de foie de rat, il a été possible, dans trois cas, de mettre en évidence une fluorescence thyroïdienne spécifique.

ELLING (48) ne trouve l'anticorps que :

dans 1 cas sur 14 de cirrhose cryptogénétique, soit 7 %.
dans 2 cas sur 13 de cirrhose post hépatique, soit 15 %.

Les 9 cas de cirrhose éthylique sont négatifs.

- L'anticorps anti thyroglobuline

- BOUCHIER (19) et DONIACH (40) détectent respectivement l'anticorps , dont le titre est en général faible, dans :

11 % et 28 % des cas d'hépatite chronique évolutive
7 % et 37 % des cas de cirrhose cyrptogénétique
17 % et 34 % des cas de cirrhose biliaire primitive
8 % et 24 % des cas d'hépatite virale
10 % et 21 % des cas de cirrhose éthylique.

- NAKACHE (130) ne le retrouve jamais, dans les cirrhoses (cryptogénétique, biliaire, et meta ictérique). Seuls, 4 cas sur 62 cirrhoses éthyliques possèdent l'anticorps.

- NORUP (135) enfin, note une fréquence de 7 à 17 % de cas positifs dans les cirrhoses (éthylique, cryptogénétique et post hépatitique). Les cas de cirrhoses biliaires primitives et secondaires sont négatifs.

– Conclusions.

Plus que la variabilité des résultats en valeur absolue, il faut souligner l'absence de spécificité des anticorps anti-thyroïdiens, pour un groupe étiologique particulier de maladies hépatiques, et conclure avec WALKER (200) que les anticorps anti-thyroïdiens n'ont qu'une valeur diagnostique limitée. Il existe, en revanche, dans tous les groupes une prédominance nette des anticorps anti thyroïdiens chez la femme et une corrélation assez étroite entre ces anticorps et la présence d'affections thyroïdiennes.

e) LES AUTO-ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES ET LE FACTEUR LE

Les auto anticorps anti-nucléaires et le facteur LE (qui se traduit par la présence de cellules LE ou cellules de Hargraves) ont été longtemps considérés comme caractéristiques du lupus érythémateux disséminé. Bien qu'ils gardent une très grande valeur diagnostique pour cette affection, ils ont été décrits dans d'autres maladies et, en particulier, dans les hépatopathies chroniques évolutives, où la présence de cellules LE a permis d'isoler une forme particulière d'hépatite chronique que JOSKE (99) puis MAC-KAY ont appelée hépatite lupoïde. Cette entité, nous l'avons vu, n'est plus actuellement considérée comme telle et entre dans le groupe plus général de l'hépatite chronique évolutive.

Nous allons étudier à part ces deux types d'anticorps pour plus de commodité bien que le facteur LE ne soit qu'une variété particulière d'anticorps anti nucléaires.

1/ LES ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES

Ils constituent un groupe de plusieurs anticorps différents.

– Les antigènes nucléaires

On en distingue plusieurs types (FRIOU 64, PELTIER 149, SELIGMAN 176).

. l'antigène nucléo protéique (ou DNP) constitué par le complexe DNA-protéines qui existe dans le matériel chromosomique normal. Signalons au passage que l'anticorps correspondant est responsable du phénomène LE.

. l'antigène représenté par le DNA non complexé aux protéines, et dont l'anticorps est quasi spécifique du lupus érythémateux.

. l'antigène "Sm" (soluble dans les tampons phosphates très dilués) qui est un antigène nucléaire non chromatinien.

L'anticorps correspondant n'est rencontré que dans le lupus érythémateux.

. un antigène mal connu, différent du précédent, et dont l'anticorps est très fréquemment retrouvé dans les autres collagénoses (en particulier la sclérodermie

. enfin l'antigène nucléolaire, formé de RNA.

— Mise en évidence des anticorps

De nombreuses techniques peuvent être employées (PELTIER 149).

. réaction de fixation du complément ;

. réaction de consommation de l'antiglobuline sur hématies nucléées de poulet (LEVY 108) ;

. réaction d'agglutination passive de particules de latex revêtues de DNA ou de DNP ;

. méthode radio-immunologique, utilisée rarement et pour la détection de l'anticorps anti DNA -

Ces méthodes peuvent permettre, selon l'antigène utilisé, de préciser le type et la spécificité de l'anticorps.

Cependant, la technique de loin la plus utilisée (parce que la plus commode) est l'immunofluorescence indirecte sur noyaux entiers : elle détecte simultanément l'ensemble des anticorps anti nucléaires dont elle ne peut qu'inconstamment définir le type, mais elle permet de démontrer des anticorps qui ne sont décelables par aucune autre méthode.

Les tissus utilisés sont variables : organes divers humains ou animaux, frottis de sang humain.

On décrit quatre variétés de fluorescence nucléaire (BECK 10, FRIOU 64, LACHMAN 103, PARONETTO 138-146, PELTIER 149).

- une fluorescence homogène, correspondant à l'anticorps anti nucléoprotéine,

- une fluorescence périphérique, dont la distribution est en accord avec la disposition, à la périphérie du noyau, de l'hétéro-chromatine de la cellule en interphase. Elle est due à l'anticorps anti DNA ;

- une fluorescence mouchetée qui relève des anticorps anti "Sm" et des anticorps réagissant avec l'autre antigène "non Sm".

- une fluorescence nucléolée, qui est exceptionnelle.

Les sérums des malades contiennent souvent plusieurs types d'anticorps anti-nucléaires, ce qui explique que la distribution de la fluorescence puisse changer lorsqu'on les dilue.

— Caractères des anticorps

Les anticorps antinucléaires, démontrés par immunofluorescence, appartiennent aux 3 classes d'immunoglobulines (SVEC 189). Ce sont fréquemment des IgM dans les maladies hépatiques, alors que dans le lupus érythémateux il s'agit surtout d'IgG (BOUCHIER 19).

- Répartition des anticorps (cf tableau n° I)

+ *Dans les maladies hépatiques*

L'étude des résultats permet de constater, selon les auteurs, les variations importantes de fréquence des anticorps anti nucléaires dans les maladies hépatiques.

Deux raisons principales peuvent expliquer ces divergences :

- la composition différente des séries de malades testés, d'une part,
- de l'autre, l'utilisation de substrats différents dont le pouvoir révélateur est difficile à normaliser (EYQUEM 51).

FABER (53) en comparant les résultats obtenus par immunofluorescence avec huit tissus différents, souligne l'importance de l'antigène utilisé et suggère l'existence de plusieurs anticorps anti nucléaires spécifiques d'organe, à la différence du lupus érythémateux qui possède une réactivité plus grande avec les noyaux des divers tissus.

Les anticorps anti nucléaires (essentiellement anticorps anti DNP et anticorps anti DNA) sont retrouvés pratiquement dans toutes les affections hépatiques et en particulier dans les cirrhoses.

Certains auteurs ne trouvent aucune différence significative dans leur répartition selon les groupes étiologiques : surtout FABER (52), LEVY (108), NAKACHE (130).

En revanche, NORUP (135) signale une prédominance nette des anticorps dans les hépatopathies chroniques évolutives. WALKER (200) souligne leur intérêt diagnostique si on ne considère que les titres $\geqslant$ au 1/20; dans ces conditions, en effet, on ne les retrouve pratiquement que dans l'hépatite chronique évolutive (56% de cas positifs), la cirrhose cryptogénétique (38% de cas positifs) et la cirrhose biliaire primitive (31% de cas positifs).

Par opposition, seulement 7% des cas de cirrhose éthylique possèdent des anticorps.

De plus, FABER (52) note une certaine corrélation entre la présence d'anticorps anti nucléaires et l'évolutivité de la cirrhose, alors que VACHON (193) dénie toute valeur pronostique au titre d'anticorps. De même, la corticothérapie et les immuno-suppresseurs ont une action variable, et il faut signaler l'apparition d'anticorps à des taux parfois très élevés alors que le traitement était poursuivi depuis plusieurs mois.

Enfin, dans tous les cas où elle a été pratiquée, la recherche des cellules LE s'est avérée nettement moins sensible que la recherche d'anticorps anti nucléaires par immunofluorescence (BOUCHIER 19, MAC LACHLAN 122, VACHON 193).

+ *Dans les maladies non hépatiques*

Il est inutile de souligner la très grande fréquence des anticorps anti nucléaires dans le lupus érythémateux, qui est notée par tous les auteurs.

+ *Chez les témoins normaux*

Les anticorps anti nucléaires n'y sont rencontrés que rarement et à des titres faibles. Il faut cependant savoir que leur fréquence augmente sensiblement avec l'âge et peut atteindre 16,2% chez les sujets de plus de 60 ans et en très grande majorité du sexe féminin (PELTIER 149).

2/ LE FACTEUR LE

Anticorps anti nucléaire particulier, il est dirigé contre le noyau des leucocytes et provoque le phénomène LE.

- Mise en évidence (HOLBOROW 90, WEIR 203)

Deux types de méthodes complémentaires permettent de rechercher le facteur LE :

. la méthode directe (de ZIMMER et HARGRAVES) étudie le résultat de l'action in vivo du facteur LE sur les propres leucocytes du malade, c'est-à-dire la présence des cellules de Hargraves.

Elle se pratique sur du sang frais.

. la méthode indirecte, moins sensible, utilise le sérum du malade que l'on fait agir sur des leucocytes d'un sujet sain ou d'un animal.

Si le facteur LE est présent, on va assister in vitro à la formation des cellules de Hargraves.

La cellule de Hargraves ou cellule LE est un polynucléaire neutrophile (plus rarement un monocyte ou un eosinophile), renfermant dans son cytoplasme une inclusion ou corps "LE". Cette inclusion, arrondie et volumineuse, est basophile, homogène, sans structure chromatinienne (d'où son aspect nuageux). Elle provient de modifications particulières du noyau des polynucléaires ou des lymphocytes, qui a été secondairement phagocyté.

On doit distinguer la cellule de Hargraves de la "tart-cell" qui a phagocyté un noyau intact, ayant conservé sa structure chromatinienne et ses affinités tinctoriales.

Enfin, à côté de la cellule de Hargraves, on peut trouver des corps LE isolés, non phagocytés et des rosettes qui sont constituées par l'agglutination de polynucléaires (6 à 12 en moyenne) autour d'une masse formée par un ou plusieurs corps LE. On a aussi quelquefois pu décrire des aspects d'érythrophagocytose (MACKAY 116).

- Caractères du facteur LE

FINCH (cité par JOSKE 99) a pu produire des cellules LE en faisant agir un immun-sérum anti leucocytes humains sur des leucocytes humains normaux.

Le facteur LE est un anticorps anti désoxyribonucléohistone (GELZAYD 70).

- Répartition

En dehors du lupus érythémateux où sa fréquence est grande (50 cas positifs sur 50 pour MAC LACHLAN 122) et de certaines collagénoses (comme

la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie et le syndrome de Sjögren) les cellules LE ont surtout été rencontrées dans l'hépatite chronique évolutive.

Leur présence dans cette affection est appréciée différemment selon les auteurs.

Mis à part JOSKE (99) d'une part et MACKAY (117) d'autre part, qui en avaient fait une caractéristique de l'hépatite lupoïde, nous trouvons, à titre d'exemple :

- 16 % de cas positifs sur 38 pour BOUCHIER (19)
- 30 % de cas positifs sur 25 pour MACKAY (119) dans une étude ultérieure.
- 74 % de cas positifs sur 19 pour MAC LACHLAN (122).

Ces divergences peuvent s'expliquer par le fait que la " sortie " des cellules de Hargraves peut être intermittente (VARAY 194-195). De plus, les cellules LE ne sont souvent retrouvées qu'au cours des phases évolutives de la maladie (MACKAY 118) et surtout dans les stades précoces (MAC LACHLAN 122). Ceci s'oppose au lupus érythémateux où le test LE demeure habituellement positif tout au long de l'affection. Enfin, la corticothérapie négative le test LE plus souvent dans l'hépatite lupoïde que dans le lupus (MACKAY 119).

L'ensemble de ces constatations souligne l'importance de la répétition des examens (GELZAYD 70, LODS 111).

La présence de cellules LE paraît s'associer à une fréquence plus grande des manifestations systémiques et de la splénomégalie (MACKAY et WOOD cités par MAC LACHLAN 122, SHERLOCK 178), mais ce n'est pas l'opinion de BOUCHIER (19) et MAC LACHLAN (122).

De même, pour GELZAYD (70) il n'existe aucune différence histologique, évolutive et immunologique dans les cas d'hépatite chronique évolutive LE positifs et LE négatifs.

Dans les autres affections hépatiques, les cellules LE sont tout à fait exceptionnelles. BOUCHIER (19) n'en retrouve dans aucun cas de cirrhose cryptogénétique, de cirrhose biliaire primitive, de cirrhose éthylique, d'hépatite virale.

GELZAYD (70) et MAC LACHLAN (122) soulignent leur absence remarquable dans la cirrhose éthylique et dans les autres hépatopathies chroniques.

SCHEIFFARTH (168) ne trouve jamais de cellules LE dans les maladies hépatiques aigües ou chroniques qu'il a testées.

Au total, si les cellules LE sont retrouvées beaucoup plus rarement que des anticorps anti nucléaires, elles semblent plus spécifiques parmi les maladies hépatiques, de l'hépatite chronique évolutive.

3. LES AUTO-ANTICORPS PLUS SPECIFIQUEMENT RETROUVES DANS LES HEPATOPATHIES CHRONIQUES EVOLUTIVES

Leur mise en évidence a été essentiellement réalisée par immuno - fluorescence. Nous les avons classés, selon leur intérêt diagnostique, par ordre croissant d'importance.

Nous évoquerons, à la fin de ce paragraphe, le problème complexe des anticorps anti-foie.

a) L'ANTICORPS ANTI-CANAL BILIAIRE ("anti-ductule"pour les auteurs américains) -

Il a été décrit en 1961 par PARONETTO, SCHAFFNER et POPPER (147).

1/ L'ANTIGENE

Il ne paraît pas s'agir d'un antigène du foie humain normal puisque PARONETTO (144-145-146) n'a révélé l'anticorps en immunofluorescence , qu'en utilisant des foies autopsiques, atteints de cirrhose post nécrotique évolutive ou de cirrhose biliaire primitive. Les foies de cirrhoses non évolutives (éthyliques en particulier) et le foie humain normal ainsi que les foies animaux sont incapables de le détecter.

L'antigène, en effet, n'existe que dans les foies où la prolifération ductulaire est intense et est associée à une réaction mésenchymateuse périductulaire extensive. Il est localisé dans le cytoplasme des cellules canalaires biliaires, et il correspond à une substance cytoplasmique P. A. S. positive, sensible au périodate mais insensible à la ribonucléase, de nature probablement glycoprotéique. On peut le retrouver quelquefois dans la bile. Il est enfin différent des antigènes des groupes sanguins.

2/ MISE EN EVIDENCE DE L'ANTICORPS

L'anticorps anti-canal biliaire se recherche :

. soit par immunofluorescence indirecte, en utilisant comme antigène des coupes de foie humain pathologique. C'est la technique de PARONETTO (144-145-146).

. soit par immunofluorescence directe sur des coupes de foie autologue de malades (SCHEIFFARTH 168).

L'anticorps, lorsqu'il est présent, provoque une fluorescence le plus souvent homogène et diffuse, mais parfois granuleuse du cytoplasme des cellules canalaires biliaires. On note parfois une fluorescence du contenu de la lumière du canal et de sa membrane basale (PARONETTO 145). Il ne colore jamais les hépatocytes.

3/ CARACTERES DE L'ANTICORPS

Il appartient à la fraction γ globulinique du sérum et il est élué à pH 3,2 in vitro : c'est donc un véritable anticorps. Il est capable de fixer le complément, et possède une spécificité d'organe et d'espèce (PARONETTO 144).

4/ REPARTITION DE L'ANTICORPS (cf tableau n° II)

Il ressort d'emblée de l'étude des 3 statistiques publiées(PARONETTO 144-145, SCHEIFFARTH 168) que cet anticorps ne présente qu'une valeur diagnostique limitée.

– Dans les affections hépatiques

Certes, pour PARONETTO, sa fréquence maximale se situe dans la cirrhose biliaire primitive (73 à 75 % de cas positifs) et d'ailleurs aussi dans l'hépatite chronique évolutive (100 % de positifs mais sur deux cas).

Mais sa présence dans 2/3 des cas d'hépatite virale, dans 33 à 43 % des cas d'obstruction biliaire extra hépatique, dans la cirrhose éthylique et dans la cirrhose post nécrotique lui enlève toute spécificité vis à vis de la cirrhose biliaire primitive, et son intérêt diagnostique est nul dans l'isolement des hépatopathies évolutives parmi les maladies hépatiques en général.

Les résultats de SCHEIFFARTH vont dans le même sens : 1/3 des cas d'infections biliaires et 1/3 des cas de steatose hépatique possèdent l'anticorps, ce qui représente le même pourcentage de positivité que celui de l'hépatite chronique évolutive.

La présence de l'anticorps ne possède aucune corrélation avec le degré d'évolutivité histologique ; elle n'est pas influencée par les corticoïdes ou par la cholestyramine. Il existe une fluorescence combinée des noyaux hépatocytaires et des cellules ductulaires dans 31 % des cas de cirrhose biliaire primitive.

– Dans les affections extra hépatiques

On retrouve l'anticorps anti canal biliaire :

. dans certains cas de colite ulcéreuse
. dans 17 % des cas de lupus et de polyarthrite rhumatoïde
. et chez 10 % des sujets normaux (PARONETTO). Avec sa technique directe sur foie autologue, SCHEIFFARTH ne le trouve jamais chez les témoins sains.

Deux conclusions s'imposent :

. nous venons de voir le peu d'intérêt que présente cet anticorps dans le diagnostic différentiel de la cirrhose biliaire primitive (WALKER 200). Si on ajoute à ce fait la difficulté d'obtention du matériel hépatique nécessaire, on comprend mieux la rareté de sa recherche.

. quant à la signification pathogénique de cet anticorps que l'on a cru un moment responsable des lésions des canaux biliaires de la cirrhose biliaire primitive, elle demeure très obscure. L'anticorps paraît surtout être le témoin de la prolifération ductulaire et de la réaction mésenchymateuse périductulaire extensive que l'on note dans cette affection (PARONETTO 144-146).

b) L'ANTICORPS ANTI-CANALICULE BILIAIRE

Cet anticorps a été décrit en 1966 par JOHNSON (98) sur foie de rat, en immunofluorescence indirecte.

Il faut signaler qu'un anticorps anti-canalicule biliaire avait été noté en 1962 par BUMBALO (22) sur foie de singe à propos d'une hépatite chronique évolutive, mais il s'agissait d'un anticorps n'ayant aucune spécificité d'organe.

Enfin, en 1969, DIEDERICHSEN (35-36) a trouvé, dans l'hépatite chronique évolutive, un anticorps hétérologue anti canalicule biliaire de foie de bovin.

On connaît peu de choses sur l'anticorps décrit par JOHNSON si ce n'est que l'antigène correspondant appartient au pôle biliaire de la membrane de l'hépatocyte (un autre exemple d'antigène membranaire sera décrit avec l'anticorps antiglomérule rénal), et qu'il est spécifique d'organe.

Du point de vue de sa répartition (confert tableau N° II) il est présent dans 40 % des cas d'hépatite chronique évolutive mais il est absent dans les autres affections hépatiques testées (JOHNSON 98). Il paraît accompagner étroitement l'anticorps anti muscle lisse et l'anticorps anti-glomérule rénal.

Cependant, il est distinct de ces deux derniers puisque l'anticorps anti-muscle lisse peut être retrouvé en l'absence des deux autres et que, dans 1 cas, l'anticorps anti-glomérule était présent alors qu'il n'y avait pas d'anticorps anti-canalicule biliaire. DIEDERICHSEN, avec le foie de bovin, retrouve l'anticorps dans 5 hépatites chroniques évolutives, mais ce dernier n'existe pas dans l'hépatite virale ni chez les témoins.

La signification de cet anticorps est inconnue, et l'absence de statistiques plus nombreuses rend pour l'instant son intérêt limité.

c) L'ANTICORPS ANTI-GLOMERULE RENAL

WHITTINGHAM (207) décrit en 1966 l'anticorps antiglomérule rénal, par immunofluorescence indirecte sur rein de rat, dans le cas d'hépatite chronique évolutive possédant l'anticorps anti muscle lisse.

L'antigène correspondant est inconnu ; on sait simplement qu'il se trouve dans le cytoplasme des cellules et au niveau de la membrane basale des glomérules rénaux. Il est distinct de l'antigène mitochondrial des cellules des tubules ; ses rapports avec l'antigène du muscle lisse n'ont pas été établis.

L'anticorps n'est pas spécifique d'espèce : on le retrouve sur le rein de rat et sur le rein humain. Il paraît spécifique d'organe.

Sa répartition (confert tableau N° IV) nous est indiquée par deux statistiques (WHITTINGHAM 207, JOHNSON 98). Tout d'abord, les relations de l'anticorps anti glomérule rénal avec l'anticorps anti muscle lisse (et l'anticorps anti canalicule biliaire) paraissent étroites mais, alors que pour WHITTINGHAM, les 25 cas d'hépatite chronique évolutive qui possèdent l'anticorps anti-muscle lisse ont aussi l'anticorps antiglomérule rénal, JOHNSON trouve au moins 3 cas où l'anticorps anti-muscle lisse est seul présent.

Comme pour l'anticorps anti canalicule biliaire, l'anticorps antiglomérule paraît fréquent dans l'hépatite chronique évolutive : de 47 à 60 % selon les auteurs. Il est remarquablement absent dans la cirrhose biliaire primitive et dans les autres affections hépatiques, ainsi que dans le lupus érythémateux.

La signification de cet anticorps n'est pas connue : est-il responsable des lésions de glomérulonéphrite membraneuse que l'on observe parfois dans l'hépatite chronique évolutive ? A-t-il au contraire une action protectrice sur les glomérules comme paraît le penser BURNET (cité par WHIT-

TINGHAM 207) qui remarque que de nombreux cas d'hépatite chronique évolutive possédant l'anticorps ne développent pas de néphrite, alors que cette dernière est fréquente dans le lupus érythémateux où l'anticorps antiglomérule est absent ?

Au total, l'intérêt diagnostique de cet anticorps, bien qu'il paraisse notable, demande à être confirmé.

d) L'ANTICORPS ANTI-MUSCLE LISSE

Cet anticorps a été décrit en 1965 par JOHNSON (97) qui, en testant, en immunofluorescence indirecte sur estomac de rat, des sérums supposés contenir l'anticorps anti-cellule pariétale gastrique de l'anémie de Biermer, remarque dans certains cas, une fluorescence particulière de la muscularis mucosae et des autres formations musculaires lisses de l'estomac.

Par la suite, de nombreuses études se sont attachées à déterminer sa répartition dans les maladies hépatiques et non-hépatiques et à en préciser sa valeur diagnostique (DONIACH 40, HADZIYANNIS 81, IRONSIDE 96, LEVY 108, WALKER (200) WHITTINGHAM 206).

1/ L'ANTIGENE

On en connaît peu de choses, si ce n'est qu'il appartient au cytoplasme de la fibre musculaire lisse et qu'il est soluble dans l'alcool puisque le fait de traiter au préalable les coupes d'estomac par l'éthanol inhibe complètement la fluorescence.

WHITTINGHAM (206) pense que l'anticorps anti muscle lisse présente une spécificité de tissu et non d'organe ni d'espèce et qu'il doit exister un antigène réactif au niveau du foie. De plus, la disposition anatomique de cet antigène doit être telle que son interaction avec l'anticorps ou les cellules immunologiquement compétentes de la même spécificité crée une lésion qui n'est retrouvée dans aucun autre organe, puisque dans l'expérience des auteurs l'anticorps n'est obtenu que dans les maladies auto-immunes du foie. Cependant, un tel antigène n'a pu être détecté dans le foie.

En fait, d'autres auteurs ont montré que l'anticorps pouvait exister dans les affections non-hépatiques (DONIACH 40, JOHNSON 97, WALKER 200).

2/ MISE EN EVIDENCE DE L'ANTICORPS

L'anticorps anti muscle lisse se recherche exclusivement par immunofluorescence indirecte, en utilisant des coupes à congélation non fixées de la paroi gastrique du rat.

En fait, tous les tissus contenant du muscle lisse sont utilisables, qu'ils soient humains ou animaux. L'estomac de rat reste cependant le substrat le plus commode.

La présence de l'anticorps provoque une fluorescence cytoplasmique uniforme des fibres musculaires lisses. Ainsi, au niveau de l'estomac, sont fluorescents les fines fibres musculaires de la muqueuse, la média des petits vaisseaux de la sous muqueuse et surtout la muscularis mucosae et la musculeuse.

3/ CARACTERES DE L'ANTICORPS

L'anticorps anti muscle lisse est différent de tous les anticorps qui ont été décrits jusqu'ici dans les affections hépatiques, en particulier de l'anticorps anti-nucléaire et de l'anticorps anti-mitochondrie. Il est également distinct de l'anticorps anti muscle strié de la myasthénie.

. C'est bien un auto anticorps (WHITTINGHAM 206) car la fraction γ globulinique, conjuguée à la fluorescéine, du sérum d'une jeune femme atteinte d'hépatite lupoïde et de recto-colite hémorragique réagissait positivement avec une biopsie de son propre iléon, pratiquée lors de la colectomie.

. L'anticorps n'a aucune spécificité d'espèce. Il est bien spécifique du muscle lisse puisqu'il est complètement absorbé par un homogénat de myomètre humain (WHITTINGHAM 206).

. Il se trouve dans la fraction IgG 7 S (IRONSIDE 96) et il ne fixe pas le complément.

4/ REPARTITION DE L'ANTICORPS

Les diverses statistiques publiées (confert tableau n° III) appellent plusieurs commentaires :

– Dans les maladies hépatiques

Pour JOHNSON (97), IRONSIDE (96) et WHITTINGHAM (206) l'anticorps anti muscle lisse est spécifique de l'hépatite chronique évolutive, puisqu'il est absent, mis à part dans un cas de lymphosarcome du foie (WHITTINGHAM 206), dans la cirrhose biliaire primitive, la cirrhose cryptogénétique et les autres maladies hépatiques.

En fait, DONIACH (40) et WALKER (200) qui ont testé des séries plus importantes de malades, montrent que l'anticorps se retrouve surtout dans l'hépatite chronique évolutive (67 % des cas), la cirrhose biliaire primitive (50 % des cas) et la cirrhose cryptogénétique (28 % des cas). Les autres affections hépatiques ne possèdent jamais l'anticorps, mis à part l'hépatite virale (1 cas sur 12 pour DONIACH, mais ce cas était également positif en anticorps anti-mitochondrie). Les résultats sont à peu près identiques pour LEVY (108).

Donc, s'il n'est pas spécifique de l'hépatite chronique évolutive, l'anticorps anti muscle lisse possède une valeur diagnostique globale pour les hépatopathies chroniques évolutives (WALKER 200).

De plus, la présence de l'anticorps paraît être un signe d'évolutivité puisque dans 4 cas d'hépatite lupoïde, l'anticorps anti muscle lisse, présent à la phase évolutive de la maladie, a disparu au cours de rémissions prolongées dues à la corticothérapie (2 cas) et à l'azathioprine (2 cas) (WHITTINGHAM 206).

– Dans les maladies non hépatiques

Le point fondamental et unanime est l'absence de l'anticorps anti muscle lisse dans tous les cas de lupus érythémateux disséminé. Cet élément

important sépare donc, comme deux entités totalement distinctes, le lupus et l'hépatite lupoïde.

En dehors de ce fait, la seule maladie où l'anticorps est retrouvé dans un pourcentage notable de cas est la polyarthrite chronique évolutive, alors que dans la thyroïdite et les maladies courantes non-hépatiques, l'anticorps est rare et son titre faible (DONIACH 40).

- Chez les témoins normaux

L'anticorps n'a jamais été retrouvé.

Comme nous l'avons déjà vu, l'anticorps anti muscle lisse paraît avoir des rapports étroits avec l'anticorps anti glomérule rénal et avec l'anticorps anti canalicule biliaire (WHITTINGHAM 206).

En conclusion, si l'anticorps anti muscle lisse n'est pas spécifique de l'hépatite chronique évolutive, il permet au sein des affections hépatiques chroniques, d'isoler le groupe particulier des hépatopathies chroniques évolutives.

e) L'ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIE

Découvert en 1965 par WALKER, DONIACH, ROITT et SHERLOCK (199) dans le sérum de malades atteints de cirrhose biliaire primitive, l'importance de l'anticorps anti mitochondrie n'a cessé de croître, tant pour sa valeur diagnostique que pour les études immunocytochimiques de l'antigène mitochondrial auxquelles il a donné lieu.

1/ L'ANTIGENE MITOCHONDRIAL

+ La localisation mitochondriale de l'antigène a été démontrée par DONIACH et coll. (11-12) qui, en fractionnant par ultra-centrifugation différentielle des foies frais de rat, ont réalisé sur chacune des fractions ainsi obtenues, une réaction quantitative de fixation du complément à l'aide d'un sérum standard de cirrhose biliaire primitive dont le titre élevé en anticorps est connu. Ces auteurs ont utilisé trois fractions subcellulaires qu'ils ont caractérisées par leur enzyme typique :

- succino-deshydrogénase pour les mitochondries.
- phosphatase acide pour les lysosomes.
- glucose 6 phosphatase pour les microsomes.

Le maximum de l'activité de fixation du complément a été noté dans la fraction mitochondriale et il paraît associé plus étroitement à la succino-deshydrogénase qu'aux deux autres enzymes. Des expériences répétées ont montré qu'il existe une corrélation étroite entre la répartition quantitative de l'antigène fixant le complément et l'activité de la succino-déshydrogénase. L'antigène est donc bien localisé au niveau des mitochondries, ce qu'ont confirmé des études parallèles utilisant l'immunofluorescence et l'histoenzymologie.

+ Cette même réaction de fixation du complément appliquée à des fractions séparées et purifiées de membranes externes et internes de mitochondrie ont permis, avec les observations en microscopie électronique, de localiser plus précisément l'antigène au niveau de la membrane mitochondriale

interne (DONIACH et coll. 13). La membrane interne de la mitochondrie possédant de nombreuses fonctions telles que la respiration, la phosphorylation oxydative et le transport de substrats, les auteurs anglais ont pensé que l'antigène pouvait être l'une des enzymes impliquées dans ces fonctions.

DONIACH et coll. (14), après avoir purifié l'antigène mitochondrial par fragmentation des mitochondries à l'aide de l'hypotonie et des ultrasons ont montré qu'il était distinct des enzymes de la chaîne respiratoire et du transport des électrons ; de plus, l'action de l'anticorps n'affecte ni la respiration, ni la phosphorylation oxydative, ni le système de contraction de la mitochondrie.

Actuellement (DONIACH et coll. 15), on sait que l'antigène est une lipoprotéine (peut-être une glycolipoprotéine) dont l'activité en fixation du complément dépend étroitement de l'association aux phospholipides. Il est détruit par les enzymes protéolytiques et par les fixateurs des protéines ainsi que par les phospholipases et les solvants des graisses (éthanol, butanol et acétone). Il représente probablement une enzyme de la portion inter-crête de la membrane mitochondriale interne appartenant au système du transport de substrats ou d'ions dans la matrice.

+ La répartition de l'antigène est variable selon les organes. L'antigène est très abondant dans les organes où les mitochondries ont des crêtes bien développées (en rapport avec la fourniture de grandes quantités d'énergie, nécessitée par le transport actif des ions, la contraction musculaire et la thermorégulation) : c'est le cas des tubules distaux du rein, des cellules des canaux salivaires, des cellules pariétales (ou bordantes) gastriques, des cellules oncophiles thyroïdiennes, du tissu adipeux, de la glande mammaire et du muscle cardiaque. En revanche, les hépatocytes, les cellules thyroïdiennes, surrénaliennes, pancréatiques (et les cellules des autres organes glandulaires), engagés surtout dans la synthèse protéique, ont des mitochondries à crêtes plus petites, qui contiennent moins d'auto-antigène. De même, l'épithélium des canaux biliaires est pauvre en auto-antigène (DONIACH et coll. 42), l'antigène mitochondrial est en tout cas différent de l'antigène des cellules canalaires biliaires.

2/ MISE EN EVIDENCE DE L'ANTICORPS

- Techniques

Deux techniques sont utilisées, et doivent être employées simultanément en dépistage de routine, pour éviter les erreurs d'interprétation (WALKER 200).

+ L'Immunofluorescence indirecte (GOUDIE (78), KANTOR (101), PARONETTO (138-142-147), RUMKE (163), SHERLOCK (178), DONIACH (200-40).

Les organes employés sont très nombreux : on utilise essentiellement

. la muqueuse gastrique normale humaine ou animale,
. le cortex rénal normal humain ou animal,
. la thyroïde thyrotoxique,

qu'il est conseillé de tester simultanément pour que le test ait une valeur . Les organes les plus sensibles sont le rein et l'estomac humain ; mais le rein de rat est plus commode.

Récemment, PARONETTO (138) a pratiqué l'immunofluorescence indirecte sur des étalements de suspension à 25 % de mitochondries de foie de rat fraîchement préparées.

+ La réaction de fixation du complément :

elle se pratique sur des homogénats de foie et de rein de rat, de muqueuse gastrique et de thyroïde humaines en utilisant une microméthode. Bien plus quantitative que l'immunofluorescence, elle permet de définir le titre précis des anticorps.

– Interprétation + En immunofluorescence

L'anticorps anti mitochondrie provoque essentiellement (et uniquement si le sérum a un titre faible en anticorps) une fluorescence cytoplasmique intense et uniforme (parfois, un peu granulaire) des cellules :

. des tubules distaux du rein,
. des cellules pariétales gastriques,
. des cellules oncophiles de la thyroïde thyrotoxique.

En outre, les tubules proximaux, les cellules épithéliales thyroïdiennes et les cellules principales gastriques peuvent présenter une fluorescence non homogène, à gros granules.

Un problème d'interprétation se pose pour distinguer, au niveau de la thyroïde et de l'estomac, la fluorescence donnée par l'anticorps anti mitochondrie de celle que présentent les anticorps spécifiques anti thyroïdiens et anti cellules pariétales gastriques. On peut le résoudre par des critères morphologiques ou, lorsque les deux types d'anticorps sont présents, par une nouvelle réaction immunofluorescente après absorption du sérum testé par une solution purifiée de mitochondries hépatiques (seule, alors persiste la fluorescence spécifique d'organe).

Voici le tableau comparatif des différents types de fluorescence cytoplasmique données par les anticorps anti mitochondrie, les anticorps anti thyroïdiens et les anticorps anti muqueuse gastrique, (emprunté à WALKER, DONIACH et SHERLOCK 199).

Le foie est un mauvais substrat pour révéler l'anticorps anti mitochondrie (qui entraîne une fluorescence granulaire des hépatocytes), à cause de son aspect uniforme.

Enfin, dans le lupus erythémateux et dans l'hépatite chronique évolutive, on note quelquefois des types de fluorescence plus complexes, ce qui suggère que plusieurs systèmes antigène-anticorps sont en jeu.

+ En fixation du complément

Bien que moins sensible et moins spécifique que l'immunofluorescence, la réaction de fixation du complément constitue pour WALKER (200) une confirmation valable des cas où l'immunofluorescence donne des résultats douteux ou atypiques. Il est possible, encore, de fixer le complément avec des solutions purifiées de mitochondrie.

– Conclusion

Bien que SHERLOCK et DONIACH conseillent donc d'utiliser conjointement l'immunofluorescence sur rein, estomac et thyroïde et la réaction de

Sérum de :	Immunofluorescence cytoplasmique sur substrats non fixés de :									Caractères de la fluorescence	Absorption par les mitochondries du foie
	Thyroïde		Estomac		Rein		Foie	Frottis de sang humain			
	cellules épithéliales	Fibroblastes	cellules pariétales	cellules à pepsine et à mucus	Tubule proximal	Tubules collecteurs	cellules parenchymateuses	Polynucléaires	Lymphocytes		
C. Bil. Ptive	++	++	++	+	++	+	+	–	+	gros granules	fluor. abolie
Thyroïdite Ac anti microsome)	++	–	–	–	–	–	–	–	–	petits granules (max. de fluor. à l'apex)	fluor. intacte
Mal. de Biermer (Ac anti cellules pariétales)	–	–	++	–	–	–	–	–	–	petits granules	fluor. intacte

fixation du complément avec des homogénats globaux de ces trois organes, plusieurs auteurs (en particulier GOUDIE 78) ont montré que l'immunofluorescence sur coupes de rein de rat (dont, de plus, il n'existe pas d'anticorps spécifique) est, à elle seule, suffisamment fiable. Enfin, l'utilisation récente de solutions purifiées de mitochondrie en immunofluorescence indirecte simplifie encore la recherche.

3/ CARACTERES DE L'ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIE

L'anticorps anti mitochondrie est différent des autres anticorps circulants, décrits jusqu'ici. Il fixe le complément et peut appartenir aux trois classes d'immunoglobulines.

Il n'a aucune spécificité d'organe, ni d'espèce.

4/ REPARTITION DE L'ANTICORPS ANTI MITOCHONDRIE

L'importance de l'anticorps anti mitochondrie nous oblige à étudier de près sa répartition, d'autant que les statistiques en sont très nombreuses (confert tableau n° IV).

- DANS LES MALADIES DU FOIE

+ Données générales sur sa valeur diagnostique dans les cholestases

Dans leur première publication sur l'anticorps anti mitochondrie, les auteurs anglais ont trouvé 32 résultats positifs sur 32 cirrhoses biliaires primitives, alors que les 21 cas d'obstruction biliaire extra hépatique étaient tous négatifs, ainsi que les autres formes de cholestase chronique. Ils ont donc pensé que l'anticorps anti mitochondrie était spécifique de la cirrhose biliaire primitive. En fait, les travaux ultérieurs ont montré que l'anticorps existe aussi dans un pourcentage significatif, mais variable, selon les auteurs, de cas d'hépatite chronique évolutive et de cirrhose cryptogénétique.

C'est surtout dans le diagnostic différentiel des ictères chroniques par rétention que l'anticorps anti mitochondrie prend toute sa valeur, et, dans ce cadre, un titre élevé en anticorps est pratiquement pathognomonique de la cirrhose biliaire primitive, et rend même inutile la vérification chirurgicale des voies biliaires extra hépatiques (WALKER et DONIACH 199-200).

Le tableau suivant regroupant cinq grandes statistiques, est particulièrement évocateur (DONIACH 43).

Fréquence de l'Anticorps anti Mitochondrie dans les différents types d'ictères cholestatiques.

Diagnostic	Nombre de sérums testés	Nombre de cas positifs
Cirrhose biliaire primitive	213	187 (88 %)
Obstruction de la voie biliaire principale (dont 16 cas de cirrhoses biliaires secondres)	253	2* (0,8%)
Cholestase et colite ulcéreuse	12	0 (0 %)
Ictère médicamenteux	48	8 (16,6%)
Hépatite virale	105	4 (3,8 %)

* titre d'Anticorps faible

+ Cirrhose biliaire primitive

La fréquence de l'anticorps anti mitochondrie varie selon les auteurs de 79 à 94 %. Ces légères variations sont probablement dues aux différences de technique. Son taux varie, en immunofluorescence et en fixation du complément, de quelques traces à 1/6000. Il n'a aucun parallélisme (DONIACH 40) avec :

- la durée de l'affection : des titres élevés peuvent être notés dès le début de la maladie, parfois même avant l'apparition de l'ictère.
- la présence et le titre d'anticorps anti nucléaires.
- l'intensité de l'ictère.
- le taux de γ globulines et de phosphatases alcalines.
- le taux d'IgM sérique.
- le stade histologique.

De plus, les cas négatifs en anticorps ne présentent pas de différences histologiques avec les cas positifs (HADZIYANNIS 81). Le taux d'anticorps n'est pas modifié par la corticothérapie, ni par le traitement immuno suppresseur.

+ Hépatite chronique évolutive

Les diverses statistiques montrent une fréquence variable de 0 à 80% selon les auteurs. Ces écarts peuvent s'expliquer, d'une part par les différences de définition et de classification clinique, et d'autre part, par les difficultés d'interprétation de l'immunofluorescence obtenue avec des sérums contenant plusieurs types d'anticorps.

La présence et le taux de l'anticorps anti mitochondrie n'a aucun parallélisme avec :

. le taux de phosphatases alcalines,
. le taux de bilirubine,
. et le taux de γ globulines.

De plus, dans l'hépatite chronique évolutive, l'anticorps ne correspond à aucun signe clinique, ni histologique qui puisse évoquer la cirrhose biliaire primitive (DONIACH 40).

+ Cirrhose cryptogénétique

Pour DONIACH et WALKER (40-200), l'anticorps est présent dans 25% des cas.

Ici encore, son titre ne présente pas de corrélation avec le taux de bilirubine et de γ globulines. Il paraît en revanche parallèle à l'élévation du taux des phosphatases alcalines ; d'ailleurs, dans certains cas positifs, il existe des antécédents de prurit intense et des signes histologiques évocateurs de la cirrhose biliaire primitive (DONIACH 40).

+ Cirrhoses d'autres origines

L'anticorps est notablement absent dans la cirrhose éthylique, dans l'hemochromatose (DONAICH 40) et, rappelons-le, dans la cirrhose biliaire secondaire.

+ Hépatite virale et médicamenteuse

Dans l'hépatite virale, l'anticorps est rare, son titre est toujours faible et se négative, parfois plusieurs mois après la disparition de l'ictère (DONIACH et WALKER 40-200).

RODRIGUEZ (161) note dans l'ictère dû à certaines drogues (halothane et largactil) la présence à un titre faible de l'anticorps. Il est indépendant de la sévérité des lésions et du type histologique de l'ictère : cholestatique ou nécrotique ; il est enfin labile.

+ Ictère de la grossesse

L'anticorps anti mitochondrie est absent dans les 3 cas testés (LEVY 108).

- DANS LES MALADIES NON HEPATIQUES

L'anticorps anti mitochondrie n'est retrouvé pratiquement que dans le lupus erythémateux et dans les autres collagénoses, ainsi que dans quelques cas de thyroïdite. Mais, dans ces affections, se pose le problème de l'intervention de plusieurs systèmes antigène-anticorps, en particulier le système antigène cytoplasmique soluble - anticorps fixant le complément de DEICHER (33).

DONIACH (43), dans une statistique récente montre que la fréquence moyenne de l'anticorps anti mitochondrie est de 1 % dans les maladies non hépatiques (8 % environ dans le lupus erythémateux, 2 % environ dans la polyarthrite rhumatoïde, 1 à 2 % dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes). Mais, sur 35 malades de ce type, étudiés en détail,9 présentaient une élévation du taux des phosphatases alcalines ou une rétention anormale de la B.S.P., sans modifications significatives du taux de bilirubine ou du taux des transaminases.

A la ponction-biopsie du foie, on notait, chez 8 de ces malades, une infiltration des espaces portes et une nécrose en foyers intra lobulaire. Plusieurs de ces biopsies montraient, en outre, la présence d'une prolifération canalaire biliaire, d'une "pièce-meal" nécrose et d'un développement anormal de la réticuline, signes évocateurs d'une hépatite agressive. Enfin, dans deux cas, une symptamotologie clinique à type de prurit et d'hépatomégalie, est apparue deux à quatre ans après la détection des anticorps.

Par ailleurs, 25 malades positifs en anticorps anti mitochondrie sont suivis depuis 8 ans et ne présentent aucune anomalie biologique hépatique (l'obtention d'une biopsie hépatique n'a pu être possible).

Enfin, DONIACH et coll. (39) viennent de signaler l'association chez des malades atteints de collagénose, de l'anticorps anti mitochondrie et d'une réaction sérologique syphilitique positive; la réunion de ces deux tests paraît isoler un groupe particulier, du point de vue immunologique, de maladies du collagène.

- CHEZ LES TEMOINS NORMAUX

La fréquence de l'anticorps anti mitochondrie y est extrêmement faible.

Dans cette trop longue étude, il faut souligner l'intérêt diagnostique incontestable de l'anticorps anti mitochondrie dans le diagnostic différentiel des cholestases chroniques et sa grande valeur d'orientation vers le groupe des hépatopathies chroniques évolutives, où il prédomine nettement dans la cirrhose biliaire primitive.

La signification pathogénique de cet anticorps est inconnue. Une hypothèse, cependant, a été formulée par DONIACH (42) par analogie avec la syphilis dans laquelle un anticorps anti tréponème réagit de façon croisée avec la cardiolipine, qui est aussi un composant mitochondrial. Dans cette optique, on pourrait penser qu'il y ait dans la cirrhose biliaire primitive , un anticorps dirigé contre un agent infectieux inconnu qui réagirait de façon croisée avec un antigène mitochondrial. Mais il faut ajouter que les sérums de syphilitique ne donnent pas de fluorescence mitochondriale et que la réaction de Bordet Wasserman est négative dans la cirrhose biliaire primitive.

Pour les auteurs anglais, l'anticorps anti mitochondrie serait l'un des marqueurs de l'auto immunité.

f - LES ANTICORPS «ANTI-FOIE»

Nous avons noté, jusqu'ici, dans les hépatopathies chroniques évolutives de nombreux auto anticorps circulants dirigés essentiellement contre des constituants antigéniques non hépatiques, si l'on met à part l'anticorps anti canal biliaire et l'anticorps anti canalicule biliaire sur lesquels nous reviendrons.

N'existe-t-il donc pas d'anticorps "anti foie" spécifiques, c'est-à-dire dirigés contre des antigènes hépatiques propres ? C'est la question que se sont posée, depuis les premiers travaux de FIESSINGER (57) en 1908, de très nombreux auteurs.

Le problème était important, à deux points de vue :

- d'une part, la présence d'anticorps "anti foie" vrais pouvait apporter des arguments indiscutables à la théorie auto immune ;
- d'autre part, on espérait trouver un test sérologique qui puisse avoir un intérêt pour le diagnostic des hépatopathies chroniques évolutives. Par la même occasion, on cherchait également à mettre au point un diagnostic sérologique de l'hépatite virale (HUGUES en 1933, GEAR en 1955).

1/ MISE EN EVIDENCE

Toutes les grandes réactions immunologiques ont été utilisées pour détecter des anticorps "anti foie".

– Les réactions de fixation du complément

FIESSINGER, le premier, teste en 1908 les sérums de malades cirrhotiques par la technique de fixation du complément avec un antigène préparé à partir du foie humain normal - GAJDUSEK (65-66) et MACKAY (116) décrivent en 1957-1958 l' "auto immune complément fixation test" (A I C F) qui devait contribuer à affirmer la valeur de la réaction de fixation du complément pour la mise en évidence des anticorps "anti foie" au cours des affections hépatiques. Par la suite, de nombreux auteurs ont utilisé la fixation du complément, soit avec des homogénats de foie et d'autres organes

(qui représentent des mélanges antigèniques complexes), soit avec des fractions de ces mêmes organes (pour tenter de séparer les divers antigènes en cause) - Citons en particulier : ASHERSON (3-4) BEALL (9), DEICHER (33), DONIACH (40), GELZAYD (70), GOKCEN (74), GOUDIE (78) HOL - BOROW (90), NORUP (134), PARONETTO (147), et WIEDERMANN (208).

Certains ont utilisé l'immunofluorescence indirecte avec un conjugué anti β1c globuline, qui est équivalente à la réaction sérologique habituelle de fixation du complément (LACHMANN 104, PARONETTO 147).

- Les réactions d'hémagglutination passive

Plusieurs auteurs ont utilisé ces réactions, connues pour leur grande sensibilité, avec des globules de mouton tannés (ou, mieux avec des globules rouges humains, qui permettent de supprimer l'absorption des anticorps anti mouton existant dans le sérum normal), et sensibilisés par des extraits antigèniques solubles de foie total ou par des fractions cytoplasmiques de foie humain ou animal. Ce sont, en particulier, les travaux de : ASHER - SON (4), DEBRAY (31), DONIACH (40), EYQUEM (51), GOKCEN (74), HEN - NING (87), LODS (109), et SCHEIFFARTH (168) qui a aussi utilisé l'agglutination de particules de collodion sensibilisées (cité par PARONETTO 142).

- Les réactions de précipitation en gélose

L'immuno-diffusion en gélose avec notamment des extraits antigéniques provenant de prélèvements hépatiques réalisés 3 heures après la mort, mis en suspension à 10% en eau physiologique, soumis à un broyage et à une centrifugation à 4 000 G pendant 45 minutes (la phase supérieure constituant l'antigène) (EYQUEM 51) a été pratiquée par COPPO (29), DONIACH (40), KAMEDA, KELLEN, MORI, WIEDERMANN (tous cités par PARONET - TO 142) et SOTGIU (182) - OLITZKI (cité par PARONETTO 142) a proposé l'emploi d'un extrait éthéré et cholestérolique de foie normal.

- Les réactions de consommation de l'antiglobuline

De pratique difficile, ces réactions ont été rarement employées - Citons cependant KAMEDA, RISSEL, SZECZEY (cités par PARONETTO 142), NOGALLER (133) et WIEDERMANN (208) -

- Les réactions d'immunofluorescence

Les trois techniques d'immunofluorescence (immunofluorescence directe, indirecte, emploi de conjugués fluorescents spécifiques anti immunoglobulines et anti complément seuls) ont été largement utilisées sur le foie humain isologue ou autologue et sur le foie animal (COHEN 28, GELZAYD 70 , HADZIYANNIS 80, HENNING cité par PARONETTO 142, HUNTER 95, JOHN - SON 98, LEVY 108, PARONETTO 143, 144, 145, 146, SCHEIFFARTH 168).

2/ LES RESULTATS

Les résultats de ces diverses techniques sont très nombreux et très variables - (cf tableaux II, V, VI, VII et VIII) - Une étude exhaustive en est impossible. Nous nous bornerons, avec EYQUEM (51), NOCTON (132) et PARONETTO (142) à souligner les points les plus importants. Nous séparerons les données fournies par les techniques sérologiques classiques de celles qu'a apportées l'immunofluorescence.

- Résultats des techniques sérologiques classiques

La grande hétérogénéité des résultats obtenus peut être expliquée :

. par la diversité des techniques utilisées dont la sensibilité, en particulier, est différente (on ne peut comparer l'hémagglutination passive à la précipitation en gélose).

. par la variabilité des préparations antigéniques hépatiques selon les auteurs, même s'ils utilisent le même type de réaction.

. enfin par l'absence d'un classement diagnostique uniforme des malades hépatiques testés, certains auteurs jugeant sur des critères cliniques, d'autres sur des critères histologiques ou étiologiques.

+ *Caratères des antigènes et des anticorps «anti foie»*

GOKCEN (74 et 75) distingue 3 antigènes hépatiques différents qu'il appelle A, B et C, (A est obtenu à partir de foies de prématurés et de morts-nés, B à partir de divers foies pathologiques, C à partir de foies normaux d'adultes et d'enfants). Il constate que les sérums de malades atteints de cirrhose biliaire primitive fixent le complément avec l'antigène A et l'antigène C, mais jamais avec l'antigène B, alors que dans les cirrhoses post nécrotiques, on obtient une fixation du complément avec l'antigène B ou l'antigène C.

Les résultats de la réaction de fixation du complément avec des fractions hépatiques subcellulaires suggèrent que les sérums, dans la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite chronique évolutive, réagissent avec les mitochondries et les microsomes, et parfois aussi avec les protéines solubles du surnageant (ASHERSON 3, DEICHER 33, BEALL 9) - WALKER (199),par ses études d'absorption, montre que l'antigène est localisé dans les mitochondries et non dans les lysosomes.

Pour PARONETTO (147), les anticorps détectés par la fixation du complément sur des fractions de foie de singe sont présents dans toutes les fractions subcellulaires - SZECZEY (190) enfin, par la réaction de consommation de l'antiglobuline, montre que, dans les cirrhoses et dans l'hépatite aïgue, les sérums réagissent avec la fraction mitochondriale et/ou la fraction nucléaire.

Les anticorps "anti foie" n'ont en général aucune spécificité d'organe ni d'espèce (GAJDUSEK 66, NORUP 134) - Il paraît donc difficile de les appeler "anti foie".

Ces anticorps sont plus souvent des iso anticorps que des auto anticorps - MACKAY (cité par EYQUEM 51) observe, dans une première étude, une fixation du complément par les sérums de malades atteints d'hépatite lupoïde et de lupus érythémateux avec des extraits de foie isologue mais non avec des extraits autologues. Une étude ultérieure a, cependant, montré que la fixation du complément était possible avec des extraits autologues. NORUP (134) fait pratiquement les mêmes constatations.

La nature anticorps, même, des protéines qui réagissent en fixation du complément et en précipitation a été mise en doute par certains auteurs: BEALL (9) et GELZAYD (70) - BEALL, en particulier, suggère que la fixation du complément observée avec les extraits de foie pourrait être due à

l'agrégation de protéines tissulaires normales et de gammaglobulines sériques, plutôt que représenter une réaction antigène-anticorps vraie - Ceci est une objection sérieuse au test de fixation du complément auto-immun de GAJDUSEK et MACKAY (65-66-116).

+ *Répartition des anticorps «anti foie»*

Ces réserves étant faites, quelle est la répartition des anticorps "anti foie" dans les maladies hépatiques et non hépatiques ?

. Dans les maladies hépatiques

Malgré la grande hétérogénéité des résultats, il semble que, globalement, la fréquence des anticorps "anti foie" prédomine dans les hépatopathies chroniques évolutives et dans l'hépatite virale aigüe, encore que, suivant les cas, les pourcentages de positivité puissent varier de 0 à 100 %. C'est, en particulier, ce qui ressort des statistiques de GAJDUSEK et de MACKAY.

L'absence ou la rareté de la présence des anticorps "anti foie" fixant le complément dans les cirrhoses biliaires secondaires et dans les obstructions biliaires extra hépatiques représente un élément intéressant dans le diagnostic différentiel des ictères par rétention (GAJDUSEK 66, GOKCEN 74, HOLBOROW 90, NORUP 134, WALKER 199). Mais l'immunofluorescence, plus sensible, et l'étude de l'anticorps anti mitochondrie ont pratiquement supplanté la technique de fixation du complément.

Dans l'hépatite virale aigüe, les anticorps "anti foie" présents dans un pourcentage élevé de cas au début de l'affection disparaissent à la convalescence (GAJDUSEK 66), parfois plusieurs mois après la guérison.

La mise en évidence d'anticorps "anti foie" circulants n'indique donc pas obligatoirement l'existence d'un processus évolutif chronique. D'ailleurs, en général, leur présence ne correspond ni à la sévérité, ni à l'évolutivité de l'affection (HENNING 87, PARONETTO 142) - Ce n'est pas l'avis de GOKCEN (74) ni de NOGALLER (133) qui pensent qu'elle traduit l'évolutivité de l'hépatite chronique et de la cirrhose, les anticorps disparaissent au stade inactif de ces affections.

Le traitement corticoïde, enfin, négative les résultats sérologiques dans un cas sur deux environ, peut-être parce que la cortisone inhiberait la formation du complexe antigène - anticorps (SZECZEY 190) -

Dans les autres affections hépatiques, la répartition de l'anticorps "anti foie" est très variable et difficilement systématisable, sauf dans les cirrhoses d'étiologies diverses où sa fréquence paraît élevée.

. Dans les maladies non hépatiques et chez les témoins normaux

Il semble qu'en dehors des maladies hépatiques, l'anticorps "anti foie" soit relativement fréquent dans les maladies du collagène (lupus érythémateux surtout où ce serait, en fait, un anticorps anti nucléaire : HOMBERG 91-92). Il a pu être retrouvé même chez des témoins normaux.

En définitive, que reste-t-il actuellement des diverses réactions sérologiques utilisées ?

L'hémagglutination passive ne permet pas, pour l'instant, la détection de véritables anticorps "anti foie" (EYQUEM 51), la précipitation en gélose et la consommation de l'antiglobuline paraissent également peu probantes.

Seule, la réaction de fixation du complément présente un intérêt dans

l'exploration immunologique des hépatopathies (EYQUEM 51) - Et, nous l'avons vu, WALKER (200) utilise, parallèlement à la recherche en immunofluorescence des anticorps anti mitochondrie, une réaction de fixation du complément avec des homogénats tissulaires humains (foie, rein ou estomac) - Cependant, aucune de ces réactions ne paraît avoir montré l'existence d'anticorps "anti foie" spécifiques -

- Résultats de l'immunofluorescence

Les techniques d'immunofluorescence ont apporté, semble-t-il des résultats plus intéressants, sinon indiscutables, que nous envisagerons en plusieurs points.

+ Tout d'abord, les travaux de COHEN (28) et de PARONETTO (143 - 146) ont permis de mettre en évidence, au niveau du foie des malades atteints d'hépatite chronique évolutive, de cirrhose biliaire primitive et de cirrhoses diverses (post nécrotiques, septales...) des cellules immunologiques contenant des gammaglobulines qu'elles synthétisent très vraisemblablement.

C'est ainsi que les cellules mésenchymateuses (plasmocytes surtout) des espaces portes et des tractus fibreux contiennent essentiellement des IgM (et quelques IgG) dans la cirrhose biliaire primitive, et presque exclusivement des IgG dans l'hépatite chronique évolutive (PARONETTO 146) - Plus récemment, HADZIYANNIS (80) a démontré, dans le foie, l'existence de cellules mononucléées qui sécrètent principalement des IgM dans la cirrhose biliaire primitive et des IgA dans l'hépatite chronique évolutive et dans les autres types de cirrhose (mais ce fait se retrouve aussi dans d'autres maladies non hépatiques avec hyper gammaglobulinémie) -

Or, ces cellules sécrétrices d'immunoglobulines, qui, représentent probablement des anticorps, correspondent à l'image histologique de l'importante infiltration mononucléée que l'on note au niveau du foie dans l'hépatite chronique évolutive et dans la cirrhose biliaire primitive - La présence de cellules immunologiques, sécrétant des anticorps, au contact de zones de destruction du parenchyme hépatique ou des canaux biliaires, semble être un argument en faveur de la synthèse d'anticorps dirigés contre le foie. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce problème au chapitre de la pathogénie.

+ En testant l'action des sérums de malades sur leur propre foie , HUNTER (95) obtient une fluorescence cytoplasmique des hépatocytes, uniquement dans les cas de cirrhose biliaire primitive et d'hépatite chronique évolutive. Il nomme ces auto anticorps ainsi mis en évidence "auto agglutinines" -

HENNING (cité par PARONETTO 142) et SCHEIFFARTH (168 - 170) , avec la même méthode, note la présence d'anticorps tantôt dirigés contre le cytoplasme ou le noyau des hépatocytes autologues ou isologues, tantôt dirigés contre le cytoplasme des cellules canalaires biliaires (et c'est l'anticorps anti canal biliaire que nous avons déjà vu) - Ils obtiennent ces résultats dans presque toutes les affections hépatiques et même chez des témoins normaux.

+ Sur le foie normal de rat ou de singe (qu'utilise aussi BUMBALO : 22), LEVY (108) détecte un anticorps "anti foie" (qui serait distinct de l'an-

ticorps anti mitochondrie et de l'anticorps anti canal biliaire) dans les hépatites aigües et chroniques surtout (43 % et 38 % respectivement), moins fréquemment dans les cirrhoses méta ictériques et dans la cirrhose biliaire primitive, - Ce même auteur révèle également l'existence d'anticorps fixés in vivo sur les hépatocytes de certains malades atteints de cirrhose post hépatitique, d'hépatite prolongée ou d'hépatite chronique, en faisant agir directement sur le foie de ces malades un sérum fluorescent anti gamma-globulines humaines.

+ Si l'on fait le bilan, les réactions d'immunofluorescence sur le foie peuvent mettre en évidence 3 types d'anticorps :

. C'est d'abord l'anticorps anti canal biliaire - Certes, il est dirigé contre une structure hépatique spécifique. Mais sa répartition très large dans les maladies du foie et chez les sujets normaux lui enlève beaucoup de sa valeur diagnostique et de sa signification.

. Signalons pour mémoire l'anticorps anti canalicule biliaire que nous avons déjà étudié : lui aussi est spécifique d'organe. Cependant son intérêt demande à être confirmé.

. reste la fluorescence des hépatocytes. Est-elle due à un anticorps spécifique du foie, comme le pensent HENNING (cité par PARONETTO 142), HUNTER (95), SCHEIFFARTH (168) et VARAY (194) ?
Est-elle due à la présence de l'anticorps anti mitochondrie (qui ne possède aucune spécificité d'organe) comme le suggère DONIACH (40) ?
Le problème n'est pas résolu,

+ La notion d'anticorps "anti foie" spécifique demeure finalement hypothétique et controversée. Il semble même que le développement de l'immunofluorescence ait provoqué, comme l'utilisation de fractions hépatiques dans les réactions de fixation du complément, l'éclatement du cadre étroit des anticorps "anti foie" par la mise en évidence d'anticorps, non plus spécifiques d'organes, mais spécifiques d'organelles cellulaires (tels que l'anticorps anti mitochondrie et l'anticorps anti nucléaire) - En tous cas, nous avons suffisamment pu noter, au cours de ce paragraphe, la très faible valeur diagnostique des différents tests proposés.

4/ CLASSIFICATION DES ANTICORPS SELON LEUR SPECIFICITE

Les nombreux anticorps que nous venons d'étudier peuvent finalement être classés, selon leur spécificité, en deux grands groupes :

- les anticorps spécifiques d'organe ou de tissu, parmi lesquels on note :

. les anticorps dirigés contre les éléments figurés du sang
. l'anticorps anti-muqueuse gastrique
. les anticorps anti-thyroïdiens
. l'anticorps anti-canal biliaire
. l'anticorps anti-canalicule biliaire
. l'anticorps anti glomérule rénal
. l'anticorps anti muscle lisse.

Nous avons vu que certains sont dirigés contre les microsomes (anticorps anti muqueuse gastrique et anticorps cytoplasmique anti thyroïdien); d'autres comme l'anticorps anti-canalicule biliaire et l'anticorps anti glomérule rénal sont dirigés, en partie tout au moins, pour ce dernier, contre la membrane cellulaire.

- les anticorps spécifiques d'organelles cellulaires (et non spécifiques d'organe) qui comprennent :

. l'anticorps anti-nucléaire
. l'anticorps anti-mitochondrie.

Les réactions de fixation du complément ont parfois détecté des anticorps anti-lysosome (MIESCHER 126).

On n'a pas décrit, en revanche, dans les hépatopathies chroniques , l'anticorps anti-ribosome que l'on trouve dans le lupus érythémateux(STURGILL 186).

5/ L'ANTIGENE AUSTRALIA ET L'ANTICORPS CORRESPONDANT

L'antigène Australia ou antigène Au (1) ou HAA ("hépatitis associated antigen") a été découvert en 1964 par BLUMBERG et coll. qui, au cours de leurs études des anticorps précipitants dirigés contre les lipoprotéines sériques, découvrent chez un hémophile polytransfusé, un anticorps précipitant nouveau, qui réagit avec un antigène provenant du sérum d'un aborigène australien.

Ultérieurement, en 1967 et 1968, BLUMBERG montre que l'antigène Australia est rarement retrouvé dans la population saine des U. S. A. et d'Europe (moins de 1 fois sur 1000). Sa fréquence est très nettement supérieure dans les populations apparemment normales vivant sous les tropiques, en Asie du Sud-Est et autour de la Méditerranée (1 à 20 % des cas)

De plus l'antigène Australia est fréquemment noté dans les formes aigües de leucémie (13 à 18 % des cas) dans la lèpre lépromateuse (9% des cas) dans la thalassémie et chez les polytransfusés, enfin chez les enfants mongoliens, en particulier ceux qui vivent dans les grandes institutions spécialisées) - (BLUMBERG 16).

En 1967, surtout, BLUMBERG détecte l'antigène Au dans 20 % des cas environ d'hépatite virale aigüe. L'association de l'antigène Au avec l'hépatite virale a été par la suite confirmée par de nombreux autres laboratoires et l'identité entre les antigènes décrits respectivement par GOCKE, OKOCHI et PRINCE (qui, ne trouvant l'antigène que dans les cas d'hépatite sérique, l'appelle antigène SH) et l'antigène Au est démontrée -

Enfin, très récemment en 1970, DEL PRETE (34) a decouvert dans trois épidémies d'hépatite (à Milan et en Angleterre), un nouvel antigène, différent de l'antigène Au qu'il a dénommé E.H.A.A. ("epidemic hepatitis associated antigen) -

Ce rapide historique (HECHT 85, LONDON 112, NAUDIN 131, X 213) nous ayant permis de situer l'antigène Australia dans son contexte général, nous allons étudier le problème plus particulier de la présence de l'antigène Au dans les hépatopathies chroniques - Certes, la détection de l'antigène n'offre pas d'intérêt diagnostique dans ce cas, mais nous l'avons pla-

cée dans ce chapitre car elle doit faire maintenant partie du bilan immunologique de ces affections. Nous verrons ultérieurement les arguments pathogéniques qu'elle apporte.

a - METHODES DE RECHERCHE

De nombreuses méthodes sont utilisées pour rechercher l'antigène Au ou l'anticorps correspondant.

- La technique de base, décrite par BLUMBERG, est l'immuno-diffusion en gélose (par la microméthode d'Ouchterlony) c'est l' "Au test" (LONDON 112) -
  Si l'on recherche l'Antigène Au dans un sérum, on emploie un immun sérum anti Au (1) produit chez l'animal ou des sérums humains de sujets polytransfusés, riches en anticorps (LONDON 112) - On peut également détecter l'anticorps anti Au, en utilisant cette fois un sérum de référence Au positif, connu et titré - Dans tous les cas, la diffusion se fait en chambre humide en 4 jours. Pour sensibiliser la réaction, il faut, dans certains, cas, concentrer l'antigène ou l'anticorps par ultracentrifugation (SOULIER 183) - Signalons, enfin, que LEVENNE et BLUMBERG (cités par NAUDIN 131) ont pu, à partir d'un sérum de leucémique, préparer un immun sérum anti Au (2) dont l'identité immunologique vis à vis de l'anti Au (1) n'est que partielle mais qui, selon les premières estimations serait bien plus sensible.

- L'électro-immuno-diffusion ou immunoélectroosmophorèse (KROHN 102) repose sur le même principe, mais ici on favorise l'immuno-diffusion en appliquant un champ électrique - La méthode est intéressante par sa rapidité (SOULIER 183) et sa plus grande sensibilité.

- La fixation du complément, utilisée en microméthode, est plus sensible que l'immuno-diffusion (KABOTH 100), mais elle est aussi plus délicate à interpréter et moins spécifique, car les sérums sont souvent anticomplémentaires (SOULIER 183), ce qui serait dû pour certains au fait que l'antigène et les anticorps ont formé des complexes -

- La technique d'immuno-adhérence est toute récente, elle serait encore plus sensible (GATEAU 67) -

- D'autres méthodes sont beaucoup plus rarement utilisées en routine ; elles ont permis de mieux étudier l'antigène - Ce sont essentiellement l'immunofluorescence, l'observation en microscopie électronique et la technique radioactive.

b - L'ANTIGENE AUSTRALIA : SES RAPPORTS AVEC L'HEPATITE VIRALE

Deux revues récentes de la littérature (HECHT 84-85, NAUDIN 131) permettent de souligner certains faits importants.

- L'antigène Au a été isolé du sérum par ultra centrifugation et, au microscope électronique, il se présente sous forme de particules de 200 Å environ de diamètre, possédant à leur surface des sous-unités des 30 Å. Ces particules, semblables à des virus, sont agglutinables par un anti-sérum spécifique de lapin. On a décrit des particules sphériques et des formes tubulaires de l'antigène (GATEAU 67) -

- En immunofluorescence, l'anticorps anti Au se fixe sur les coupes de foie de malades atteints d'hépatite virale et porteurs de l'antigène, au niveau des noyaux des hépatocytes (MILLMAN, cité par NAUDIN 131) ou au niveau de certaines inclusions cytoplasmiques, mises en évidence par HOMBERG (cité par GATEAU 67) - Récemment, SCOTTO (175) a mis en évidence au microscope électronique, des inclusions dans le cytoplasme des cellules hépatiques, dans 8 cas sur 10 d'hépatite virale sévère. Ces inclusions sont tout à fait superposables à celles qui ont été observées par HOMBERG.

- Enfin, le sérum de donneurs de sang qui possédent l'antigène Au est capable, comme l'a montré PRINCE (cité par HECHT 85) de transmettre une hépatite à certains receveurs. L'antigène "Au" est donc infectieux et transmissible (X 213).-
Ces faits suggèrent que l'antigène "Au" représenterait très probablement le virus (ou plutôt l'un des virus de l'hépatite) ou tout au moins un fragment du virus. Pour DANE (cité par NAUDIN 131), ce ne serait qu'un produit de dégradation du virus de l'hépatite proprement dit. Ce n'est pas en tout cas la simple conséquence des lésions hépatiques dues au virus (LONDON 113) -
Les tentatives de culture ou de transmission à l'animal sont demeurées jusqu'à présent vaines (SUTNICK 187) -

- L'importance de la recherche de l'antigène "Au" dans l'hépatite virale n'est plus à souligner : un "Au-test" positif fait le diagnostic (en particulier dans les formes atypiques ou anictériques : SUTNICK 188) mais un résultat négatif ne l'exclut pas - L'antigène "Au" apparaît précocement dans le déroulement de l'hépatite, pendant la phase d'incubation et il est transitoire dans la plupart des cas : il disparaît en 1 à 15 jours (LONDON 112-113, PRINCE 157) ; entre le 6e et le 34e jour après le début des troubles (GOCKE 72).
Une persistance anormalement prolongée doit faire suspecter une hépatite chronique.
Le titre de l'antigène suit l'évolution des transminases en particulier des SGPT (LONDON 113, SUTNICK 187, WRIGHT 211) -

- La fréquence de l'antigène "Au" (cf tableau IX) dans les deux formes d'hépatite virale (hépatite épidémique ou I.H ou à incubation courte, due au virus MS_1 dans la classification de KRUGMAN ; hépatite sérique ou SH ou à incubation longue, due au virus MS_2) - est diversement appréciée par les auteurs.
Pour certains (PRINCE 157, MATHEWS 124, SOULIER 184), l'antigène "Au" n'est retrouvé que dans l'hépatite sérique-GILES (cité par HECHT 84) ne note une positivité que dans la forme d'hépatite MS_2.
Pour BLUMBERG (16), GATEAU (67), GOCKE (72), LONDON (113) et WRIGHT (211), il est présent dans les deux formes d'hépatite bien qu'il soit plus fréquent dans l'hépatite sérique.

Ces contradictions peuvent être expliquées (HECHT 84) par le fait :

. que les seules données épidémiologiques sont insuffisantes pour distinguer hépatite sérique et hépatite épidémique, la transmission par voie orale du virus SH étant possible

. que les titres de l'antigène pourraient être plus bas dans l'hépatite I.H., donc plus difficiles à détecter par la méthode peu sensible d' Ouch - terlony -

. que la virémie serait très intermittente dans la forme I.H.

De plus, la découverte par DEL PRETE (34), dans l'hépatite épidémique, d'un nouvel antigène appelé "E.H.A.A.", (Epidemic associated Hepatitis Antigen), différent de l'antigène Au ou "H.A.A.", souligne l'existence d'au moins deux formes d'hépatite immunologiquement distinctes : la forme SH posséderait l'antigène "Au", la forme I.H. l'antigène "EHA" -

- Enfin l'anticorps anti "Au" n'a jamais été retrouvé ni par WRIGHT (211) ni par GATEAU (67) à la phase de convalescence de l'hépatite virale, peut être parce que les anticorps sont complexés à l'antigène. Il est relativement fréquent, en revanche, chez certains polytransfusés (PRINCE 157, SOULIER 184) -

c - SA DISTRIBUTION DANS LES HEPATOPATHIES CHRONIQUES EVOLUTIVES

- La présence de l'antigène "Au" dans les hépatopathies chroniques évolutives est appréciée de façon très variable par les auteurs. (cf tableau IX)

+ Dans l'hépatite chronique évolutive

. certains ne le retrouvent jamais (FOX 62, REINICKE 159) ou que très rarement (HUNTER 94, MATHEWS 124) -

. d'autres le notent dans un pourcentage non négligeable de cas (BLUM - BERG cité par NAUDIN 131, GATEAU 67, GITNICK 71, GITNICK 187, WRIGHT 211, 212, ZUKERMAN 216) -

. SHERLOCK (181) enfin, remarque que les cas d'hépatite chronique évolutive "Au" positifs sont particuliers en ce sens que ce sont des cas masculins, appartenant à un groupe d'âge plus avancé et ayant été traités par la corticothérapie -
La présence de l'antigène "Au" paraît liée à l'évolution des transamina - ses et est relativement parallèle aux poussées de la maladie (HECHT 85). Elle est souvent intermittente, ce qui souligne l'intérêt de tester plusieurs fois les malades. Elle peut persister un an ou plus (BLUMBERG 16, SUTNICK 187) -

. PRINCE (158), suivant 23 sujets chez qui l'antigène "SH" a persisté plus de 4 mois, découvre sur la biopsie hépatique de 5 d'entre eux une hépatite chronique agressive ou une cirrhose évolutive.

+ Dans la cirrhose cryptogénétique

Là encore, les avis sont partagés, la fréquence de l'antigène "Au" variant de 0 à 15 % selon les statistiques (FOX 62, HUNTER 94, WRIGHT 211-212) -

+ Dans la cirrhose biliaire primitive

FOX (62) ne note aucun cas positif dans les cirrhoses biliaires primitives -

Tableau I - ANTICORPS ANTI NUCLEAIRES = RESULTATS DES REACTIONS D'IMMUNOFLUORESCENCE

Antigène	Hépatite virale aigue		Hépatite chronique (évolutive)		Cirrhoses		Cirrhose biliaire primitive		Autres maladies hépatiques		Maladies diverses		Maladies du Collagène		Témoins normaux		Remarques	Auteurs
	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +		
Noyaux (Leucocytes humains normaux)			2	100%	30	27%											L'anticorps anti nucléaire est plus souvent trouvé chez la ♀ (50 %) que chez l'♂ (17 %)	CALABRESI P. 1960 (24)
Noyaux (Thyroïde d'enfants)			10	0%	26	19%	3	0%			235	7%	382	28%	133	1,5%	98% de 63 L.E.D. sont positifs	WEIR D.M. 1961 (203)
Noyaux	13	15%			3	0%	2	0%	4	0%	50	12%			21	0%		HOLBOROW E.J. 1963 (90)
Noyaux (Foie de rat)	12	0%	82	25%	10	0%	12	8%									Les 82 H.C.E. comprennent en fait = 38 H.C.E. (42% de +) et 44 cirrhoses cryptogénétiques (10% de +)	BOUCHIER I.A.D. 1964 (19)
Noyaux (Foie Humain pathologique)					7	0%	14	54%							10	0%	Fluor. homogène = 12% Fluor. mouchetée = 42% 31% des C.B.P. avaient en même temps l'anticorps anticanal biliaire.	PARONETTO F. 1964 (146)
Noyaux (Thyroïdes pathologiques)					105	38%							33	97%	194	4%	(Tableau simplifié)	FABER V. et ELLING P. 1965 (52)
Noyaux (Leucocytes humains)			42	57% A=21% B=36%					18	11% A= 0% B=11%			33	100% A=75% B=25%			A = fluor. nucléaire homogène B = autres types de fluor. Les 33 L.E.D. sont positifs.	MACKAY I.R. 1965 (119)
Noyaux (Pancréas humain)			18	89%	45	9%							16	100%			Les 18 H.C.E. ont une fluor. nucléaire homogène. Les 16 L.E.D. sont positifs.	MAC LACHLAN M.J. 1965 (122)

Noyaux (Foie et thyroïde humains)	4	0%					32	31%	29	6%							WALKER J.G. et DONIACH D. 1965 (199)
Noyaux (Thyroïde, estomac et rein humains)	25	0%	75	38%	14	7%	41	31%	15	2%	200	0%				Titre en anticorps anti-nucléaire $\geqslant \frac{1}{20}$	DONIACH D. 1966 (40) WALKER J.G. 1967 (200)
Noyaux (Thyroïde pathologique)					38	50%										84% des cirrhoses post-hépatitiques et 50% des cirrhoses cryptogénétiques sont positives.	ELLING P. 1966 (49)
Noyaux (Thyroïde de veau)			10	30%	6	33%			5	0%							
Noyaux	6	0%	53	74%	16	6%	6	67%	16	12%	131	26%	42	100%	172	5%	Les 6 cirrhoses sont des H.C.E. possibles. Les 42 L.E.D. sont positifs. JOHNSON G.D. 1966 (98) WHITTINGHAM S. et MACKAY I.R. 1966 (206)
Noyaux (Thyroïde et estomac humains)	6	16%	15	53%	8	0%	53	17%	11	9%	17	0%	7	71%	25	0%	71% des L.E.D. sont positifs. PARONETTO F. 1967 (147)
Noyaux (Foie humain ou animal)	17	10%									200	39%			50	8%	Les 200 maladies diverses comprennent 100 M.N.I. et 100 tonsillites aigues. Les anticorps anti-nucléaires sont spécifiques d'organe avec une fluor. de type moucheté. ELLING P. et FABER V. 1968 (48)
Noyaux (Thyroïde, estomac et rein humains)							29	28%									HADZIYANNIS S. 1970 (81)

Nota - pour les Tableaux I, II, III, IV, V, VI, VI et VIII :
dans la rubrique «Hépatite Chronique (évolutive)» sont comprises les hépatites chroniques évolutives et les cirrhoses cryptogénétiques.

Abréviations - C.B.P. Cirrhose biliaire primitive
Fluor - Fluorescence
H.C.E. - Hépatite chronique évolutive
I.Fluor Immunofluorescence
L.E.D. - Lupus érythémateux disséminé
M.N.I. Mononucléose infectieuse

Tableau II - ANTICORPS CIRCULANTS «ANTI-FOIE» = RESULTATS DES REACTIONS D'IMMUNOFLUORESCENCE

Antigène	Hépatite virale aigue		**Hépatite chronique (évolutive)**		Cirrhoses		**Cirrhose biliaire primitive**		Autres maladies hépatiques		Maladies diverses		Maladies du collagène		Témoins normaux		Remarques	Auteurs
	Nb. de cas	% de +	**Nb. de cas**	**% de +**	Nb. de cas	% de +	**Nb. de cas**	**% de +**	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +		
Hépatocytes autologues	3	0%	**3**	**67%**			**1**	**100%**	3	0%					2	0%	Méthode d'I. Fluor. directe. 2 des 3 cas positifs réagissent sur le foie d'autres malades.	HUNTER F.M. 1960 (95)
Cellules des canaux biliaires	7	71%	**2**	**100%**	15	67%	**5**	**40%**	3	34%			10	0%	30	3%	Réaction sur foie humain pathologique. L'anticorps anti-nucléaire n'a pas de spécificité d'organe ou d'espèce.	PARONETTO F. et POPPER H. 1961 (145)
Noyaux des hépatocytes	7	0%	**2**	**0%**	15	13%	**5**	**80%**	3	0%			10	100%	30	0%		
Hépatocytes autologues			**5**	**20%**	3	0%			14	64%					4	0%		HENNING N. * 1963
Hépatocytes homologues			**58**	**50%**	115	37%			84	63%					52	59%		
Canaux biliaires autologues			**5**	**60%**	3	66%			14	50%					4	0%		
Canaux biliaires homologues			**52**	**34%**	98	36%			64	34%					43	4%		

Cellules des canaux biliaires	39	67%			39	38%	12	75%	36	31%			36	17%	33	10%	L'antigène semble être une mucoprotéine.	PARONETTO F. 1964 (144)
Hépatocytes autologues	6	50%	11	81%	1	100%			18	44%					6	0%	6 des 18, et 3 des 15 malades atteints d'autres maladies hépatiques et ayant un résultat + ont une stéatose. L'anticorps anti-nucléaire n'a pas de spécificité d'organe.	SCHEIFFARTH F. 1965 (168)
Noyaux des Hépatocytes autologues	6	33%	11	18%	1	0%			18	0%					6	0%		
Canaux biliaires autologues	3	33%	9	33%	1	0%			15	27%					6	0%		
Canalicule biliaire (foie de rat)			10	40%	6	17%			5	0%							Les 6 cirrhoses sont des H.C.E. possibles	JOHNSON G.D. 1966 (98)
Hépatocytes homologues	12	33%	24	42%					32	50%					26	35%	Les 32 maladies hépatiques diverses sont des stéatoses. L'anticorps anti-nucléaire n'a pas de spécificité d'organe.	SCHEIFFARTH F. 1969 (170)
Noyaux des hépatocytes homologues	12	17%	24	13%					32	0%					26	4%		

* *Cet auteur est cité par PARONETTO (142)*

Tableau III - ANTICORPS ANTI-MUSCLE LISSE - RESULTATS DES REACTIONS D'IMMUNOFLUORESCENCE

Antigène	Hépatite virale aigue		Hépatite chronique (évolutive)		Cirrhoses		Cirrhose biliaire primitive		Autres maladies hépatiques		Maladies diverses		Maladies du collagène		Témoins normaux		Remarques	Auteurs
	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +		
Muscle lisse (estomac de rat)			10	80%	6	50%			5	0%	83	5%	16	0%	25	0%	Les 6 cirrhoses sont des H.C.E. possibles. Les 16 maladies du collagène sont des L.E.D.	JOHNSON G.D. 1965 (97)
Muscle lisse (estomac et rein humains)	12	8%	71	40%	13	0%	40	50%	20	0%	299	3%	10	0%			Les 71 H.C.E. comprennent en fait = 39 H.C.E. (67 % de +) et 32 cirrhoses cryptogénétiques (28 % de +). Les 10 cas de L.E.D. sont⊖	DONIACH D. 1966 (40) WALKER J.G. 1967 (200)
Muscle lisse (estomac humain et de rat)			4	100%							5	0%	7	0%	12	0%	L'anticorps anti-muscle lisse est une Ig G (7S)	IRONSIDE P.N.J. 1966 (96)
Muscle lisse (estomac de rat)			53	62%			6	0%					20	0%			Il s'agit de 20 L.E.D.	WHITTINGHAM S. et MACKAY 1966 (207)
Muscle lisse (estomac de rat)	6	0%	53	68%	16	0%	6	0%	16	6%	131	0%	42	0%	172	0%		WHITTINGHAM S. et MACKAY 1966 (206)
Muscle lisse (estomac)							23	30%										HADZIYANNIS S. 1970 (81)

Tableau IV - ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIE = RESULTATS DES REACTIONS D'IMMUNOFLUORESCENCE

Antigène	Hépatite virale aigue		Hépatite chronique (évolutive)		Cirrhoses		Cirrhose biliaire primitive		Autres maladies hépatiques		Maladies diverses		Maladies du collagène		Témoins normaux		Remarques	Auteurs
	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +		
Mitochondries (thyroïde, estomac humains, rein animal)	4	0%					32	100%	29	0%							L'antigène n'est pas spécifique d'organe ni d'espèce:	WALKER J.G. et DONIACH D. 1965 (199)
Mitochondries (thyroïde, estomac et rein humains)	25	4%	75	29%	14	0%	41	98%	45	11%	667	2%	132	14%			Les 75 H.C.E. comprennent en fait = 43 H.C.E. vraies et 32 cirrhoses cryptogénétiques.	DONIACH D. et SHERLOCK S. 1966 (40)
Mitochondries (rein de rat)	25	0%	4	0%	47	6%	30	87%	103	0%	42	0%	40	2%	184	0,5%		GOUDIE R.B. 1966 (78)
Mitochondries (rein de rat)			10	60%	6	0%			5	20%							Les 6 cirrhoses sont des H.C.E. possibles.	JOHNSON G.D. 1966 (98)
Mitochondries (estomac et rein de rat)			53	0%			6	100%					20	0%			Il s'agit de 20 L.E.D.	WHITTINGHAM S. et MACKAY I.R. 1966 (207)
Mitochondries (rein de rat)	23	0%	6	33%	75	3%	30	83%	127	1%			41	0%				KANTOR S. et KLATSKIN G.

																		1967 (101)
Mitochondries (thyroïde, estomac sous-maxillaire humaines ou animales)	6	16%	15	80%	8	0%	53	79 %	11	0%	17	0%	7	14%	25	0%	L'antigène n'est pas spécifique d'organe ni d'espèce.	PARONETTO F. 1967 (147)
Mitochondries (thyroïde, estomac et rein humains)	50	6%	115	24%	25	0%	94	94%	86	7%	667	2%	132	14%			Les 115 H.C.E. comprennent en fait = 60 H.C.E. et 55 cirrhoses cryptogénétiques. 2 des 5 hépatites médicamenteuses sont positives.	WALKER J.G. et DONIACH D. 1967 (200)
Mitochondries (foie humain ou animal)	17	0%									200	14%			50	0%	Les 200 maladies diverses comprennent 100 M.N.I. et 100 tonsillites aigues.	ELLING P. et FABER V. 1968 (48)
Mitochondries			2	0%													Il s'agit de 2 H.C.E. associées à une colite ulcéreuse.	LEBACQ E. 1969 (106)
Mitochondries (estomac de rat)	20	0%							16	69%	72	0%					Les 16 maladies hépatiques variées sont des ictères médicamenteux.	RODRIGUEZ M. 1969 (161)
Mitochondries (estomac, thyroïde et rein humains)							31	87%										HADZIYANNIS S. 1970 (81)

ANTICORPS ANTI-GLOMERULE RENAL = RESULTATS DES REACTIONS D'IMMUNOFLUORESCENCE

Glomérules rénaux (rein de rat)			10	60%	6	33%			5	0%							Les 6 cirrhoses sont des H.C.E. possibles.	JOHNSON G.D. 1966 (98)
Glomérules rénaux (rein de rat)			53	47%			6	0%					20	0%			Ce sont 20 cas de L.E.D.	WHITTINGHAM S. et MACKAY I.R. 1966 (207)

Tableau V - ANTICORPS «ANTI-FOIE» = RESULTATS DES REACTIONS DE FIXATION DU COMPLEMENT

Antigène	Hépatite virale aigue		**Hépatite chronique (évolutive)**		Cirrhoses		**Cirrhose biliaire primitive**		Autres maladies hépatiques		Maladies diverses		Maladies du collagène		Témoins normaux		Remarques	Auteurs
	Nb. de cas	% de +	**Nb. de cas**	**% de +**	Nb. de cas	% de +	**Nb. de cas**	**% de +**	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +		
Foie humain					13	77%					4	0%					Antigène non spécifique d'organe.	FIESSINGER N. 1908 (57)
Foie humain	178	37%									41	27%			142	4%	Les 41 maladies diverses étaient des pneumonies atypiques.	EATON M.D. 1944 *
Foie humain			**49**	**20%**	24	33%			5	40%					259	3%	L'antigène bouilli est aussi utilisable.	BJÖRNEBOE M. 1947 *
Foie humain	27	88%			5	0%			17	29%	46	30%						VORLAENDER K.O. 1952 *
Foie humain	61	21%	**13**	**76%**			**1**	**100%**	48	14%	152	3%	31	41%	187	2%		GAJDUSEK D.C. 1958 - MACKAY I.R. et GAJDUSEK D.C. 1958 (66 et 116)
Rein humain	61	49%	**13**	**92%**			**1**	**100%**	48	31%	152	7%	31	48%	187	12%		
Foie humain	18	33%			60	35%					853	18%	83	33%	164	7%	L'antigène se trouve dans le surnageant.	HACKETT E. 1960 *
Surrénale	18	16%			60	23%					853	11%	83	22%	164	4%		
Rein																		
Thyroïde																		
Foie de rat			**4**	**100%**	28	17%	**3**	**100%**			49	12%	42	50%	42	2%	Les 49 maladies diverses étaient des Rectocolites hémorragiques.	ASHERSON G.L. 1961 (4)
Rein de rat			**4**	**100%**	28	32%	**3**	**100%**			49	10%	42	50%	42	2%		

Foie humain normal et pathologique	14	7%	12	75%	45	0%	5	80%	34	3%	34	0%	28	14%	132	0%	Hémagglutination passive toujours négative. Antigènes insolubles.	GÖKCEN M. 1962 (74)
Foie humain	5	20%	9	44%	21	4%			15	20%	224	8 %	93	20%	112	0%		PASNICK L.J. 1962 *
Foie de lapin	12	33%	6	33%	15	6%	1	0%	15	13%								POLISH E. 1962 *
Foie de rat	13	53%			3	0%	2	100%	1	50%	50	14%			21	0 %		HOLBOROW E.J. 1963 (90)
Foie humain	21	13%	38	14%	61	34%			25	11%	105	6%	34	39%				KAMEDA K. 1963 *
Fractions de foie de rat	71	45%			8	0%	1	100%	62	40%	4	0%	62	40%	10	0%	Les sérums agglutinent les fractions de foie à des degrés variables.	WIEDERMANN G. 1964 *
Foie humain			50	18%									25	56%			Il s'agit de 25 cas de L.E.D.	MACKAY I.R. 1965 (119)
Foie de rat	4	0%					32	75%	29	3%							Résultats comparables avec foie et rein humains.	WALKER J.G. et DONIACH D. 1965 (199)
Foie et rein le rat	25	8%	75	31%	14	0%	41	85%	45	7%	850	3%					La fixation du complément détecte des anticorps anti-Mitochondrie et des anticorps dirigés contre d'autres constituants cellulaires.	DONIACH D. et SHERLOCK S. 1966 (40)
Foie de rat							27	85%									Résultats comparables à ceux de l'immunofluorescence.	GOUDIE R.B. 1966 (78)

* *Ces auteurs sont cités par PARONETTO (142)*

Tableau VI - ANTICORPS CIRCULANTS «ANTI-FOIE» = RESULTATS DES REACTIONS D'HEMAGGLUTINATION PASSIVE

Antigène	Hépatite virale aigue		Hépatite chronique (évolutive)		Cirrhoses		Cirrhose biliaire primitive		Autres maladies hépatiques		Maladies diverses		Maladies du collagène		Témoins normaux		Remarques	Auteurs
	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +		
Foie humain	59	33%	4	100%	20	10%			15	6%								VORLAENDER K.O. 1952 *
Foie humain	7	85%	7	85%					7	42%	17	64%						BORRONE C. 1955 *
Foie humain	12	83%	7	71%	12	67%			14	50%					32	28%		IZZEDINE A. 1959 **
Extrait phénolique de foie humain			4	0%	28	14%	3	0%			50	30%	42	17%	42	0%	Les 50 maladies diverses étaient des Recto-colites hémorragiques.	ASHERSON G.L. 1961 (4)
Extrait phénolique de Colon humain			4	25%	28	28%	3	0%			50	52%	42	32%	42	2%		
Foie humain	6	16%	7	28%	47	42%	16	62%	6	16%	59	11%					Le rein donne aussi une hémagglutination passive.	JIMENEZ-DIAZ G. 1962 *
Foie humain (lyophilisé)	15	67%			48	56%			6	0%	268	0,4%			16	0%		LODS J.C. 1962 (109)
Foie humain					12	91%									15	0%	Les 12 cirrhoses sont des cirrhoses infantiles. Les anticorps sont spécifiques du foie.	PRASAD P. 1962 *
Foie humain	203	28%			99	48%					86	22%			64	14%		ILIESCO M. 1963 *
Foie autologue	3	33%	3	100%	2	0%					1	0%						DI PAOLO E. 1964 *

Fractions de foie humain	54	14%	13	76%	26	23%	1	100%			64	6%	40	12%	32	0 %	L'antigène est présent dans toutes les fractions.	FRAGA C. 1964 *
Foie humain	15	66%	8	100%	42	52%									284	0,35%		HILLEMAND B. 1964 *
Foie humain	6	83%			9	44%	3	100%	5	20%			2	2%	10	0%		GRASSI B. 1965 *
Foie autologue	2	100%	7	42%	1	100%			8	75%					1	0%	5 des 8 et 6 des 14 malades ayant une autre maladie hépatique et un résultat positif avaient une stéatose.	SCHEIFFARTH F. 1965 (168)
Foie homologue	4	75%	9	66%	1	100%			14	64%					6	0 %		
Foie humain et foie de singe	2	0%	9	22%	2	0%	3	0%			3	100%					Les 9 cas d'H.C.E. ou de cirrhose évolutive et les 3 cas de C.B.P. avaient un titre élevé en fixation du complément. Les 3 maladies diverses sont des maladies de Crohn.	DONIACH D. et SHERLOCK S. 1966 (40)
Foie humain homologue	14	50%	29	48%					38	45%					31	40%		SCHEIFFARTH F. 1969 (170)

ANTICORPS CIRCULANTS «ANTI-FOIE» - RESULTATS DES REACTIONS D'AGGLUTINATION DU COLLODION

Foie humain	44	93%	2	100%	9	66%			20	80%	40	7%					SCHEIFFARTH F. 1953 *

* *Ces auteurs sont cités par PARONETTO (142)*
** *Cet auteur est cité par NOCTON (132)*

Tableau VII - ANTICORPS CIRCULANTS «ANTI-FOIE» = RESULTATS DES REACTIONS DE PRECIPITATION EN GELOSE

Antigène	Hépatite virale aigue		Hépatite chronique (évolutive)		Cirrhoses		Cirrhose biliaire primitive		Autres maladies hépatiques		Maladies diverses		Maladies du collagène		Témoins normaux		Remarques	Auteurs
	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +		
Extrait alcoolique de foie humain	102	92%									30	19%					Test plus spécifique si on chauffe les sérums à 60° pendant 15 min.	OLITZKI L. * 1945
Foie humain	21	13%	38	19%	61	26%					105	0%	34	41%				KAMEDA K. * 1963
Foie humain (nécropsique)	35	57%			3	100%			5	40%					18	5%	Les 5 maladies hépatiques diverses sont des ictères par obstruction.	KELLEN J. * 1964
Foie autologue	5	60%			15	66%			90	21%	86	20%					5 des 8 maladies hépatiques diverses ayant un résultat positif étaient des néos secondaires du foie	MORI W. * 1964
Fractions de foie de rat	36	13%			10	0%	1	100%	1	0%			44	31%				WIEDERMANN G. * 1964
Foie de singe et rein de rat	-						36	0%										DONIACH D. 1966 (40)
Foie humain normal	7	57%			16	56%	7	86%	5	20%	20	20%						SOTGIU G. 1966 (182)

* *Ces auteurs sont cités par PARONETTO (142)*

Tableau VIII - ANTICORPS CIRCULANTS «ANTI-FOIE» = RESULTATS DES REACTIONS DE CONSOMMATION DE L'ANTIGLOBULINE

Antigène	Hépatite virale aigue		Hépatite chronique (évolutive)		Cirrhoses		Cirrhose biliaire primitive		Autres maladies hépatiques		Maladies diverses		Maladies du collagène		Témoins normaux		Remarques	Auteurs
	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +		
Foie humain	46	23%			58	81%			17	35%	7	27%						RISSEL E. * 1957
Foie humain	21	15%	38	16%	61	38%			25	12%	105	0%	34	66%				KAMEDA K. * 1963
Foie humain	26	18%	33	81%					41	24%					19	15%		SZECSEY G. * 1963

* *Ces auteurs sont cités par PARONETTO (142)*

Tableau IX - REPARTITION DE L'ANTIGENE AUSTRALIA DANS LES MALADIES DU FOIE

Technique	Hépatite virale aigue S.H.		Hépatite virale aigue I.H.		Hépatite virale aigue (non classée)		Hépatite prolongée ou chronique persistante		**Hépatite chronique évolutive**		**Cirrhose cryptogénétique**		**Cirrhose biliaire primitive**		Autres maladies hépatiques (chroniques)		Remarques	Auteurs
	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	Nb. de cas	% de +	**Nb. de cas**	**% de +**	**Nb. de cas**	**% de +**	**Nb. de cas**	**% de +**	Nb. de cas	% de +		
Double diffusion en gélose					48	10%											Tableau simplifié.	BLUMBERG B.S. 1967 (16)
Double diffusion en gélose	10	80%	5	0%													2 cas de M.N.I. sont négatifs. 0,1% de 2856 donneurs de sang normaux ont l'Antigène Au.	PRINCE A.M. 1968 (157)
Double diffusion en gélose					17	29%	26	12%	**32**	**0%**	**49**	**2%**	**39**	**0%**	72	3%	19 hépatites chroniques persistantes sont Au ⊖ Les 2 cancers primitifs du foie sont Au ⊕	FOX R.A. et SHERLOCK S. 1969 (62)
Double diffusion en gélose									**31**	**10%**								GITNICK G.L. 1969 (71)
Double diffusion en gélose	41	34%	84	13%											138	0%		LONDON N.T. et BLUMBERG B.S. 1969 (113)
Double diffusion en gélose					45	44%	22	36%	**18**	**28%**	**13**	**0%**			153	1%		WRIGHT R. 1969 (212)
Double diffusion en gélose	43	49%	12	25%	33	67%	29	38%	**24**	**25%**	**26**	**4%**	**44**	**0%**	178	1%	L'anticorps anti Au n'a été noté dans aucun des cas.	WRIGHT R. 1969 (211)
Double diffusion en gélose. Fixation du complément			127	0%													Mais présence dans 65% des cas de l'Antigène «E.H.A.A.». Cet antigène est absent chez les 2000 témoins testés et dans 50 viroses diverses.	DEL PRETE S. 1970 (34)

Double diffusion en gélose									49	41%			11	0%	3	0%	L'anticorps anti Mitochondrie et l'anticorps anti-nucléaire sont toujours absents dams les cas Au ⊕	HADZIYANNIS St. 1970 (81)
Double diffusion en gélose									24	4%	13	15%					Au microscope électronique, on a trouvé des particules «paramyxovirus-like» ou «corona virus like».	HUNTER J. 1970 (94)
Double diffusion en gélose Immuno-électro-osmophorèse.													10	90%			En microscopie électronique, 11 (92%) sur 12 C.B.P. possèdent dans le sérum des particules identiques à l'antigène SH. 5 (50%) sur 10 C.B.P. ont l'anticorps anti SH.	KROHN K. et PRINCE A.M. 1970 (102)
Double diffusion en gélose	11	18%	20	0%	6	33%			53	4%					34	0%	Les 34 maladies hépatiques chroniques variées comprennent : C.B.P., cirrhose éthyl, hémochromatose, cirrhose cryptogénétique et Wilson.	MATHEWS J.D. et MACKAY I.R. 1970 (124)
Double diffusion en gélose							5	0%	12	0%	14	0%			27	0%		REINICKE V. 1970 (159)
Double diffusion en gélose	27	52%															9% des 466 malades polytransfusés sont Au ⊕ et 4% ont l'anticorps anti Au.	SOULIER J.P. 1970 (184)
Double diffusion en gélose									23	26%							Aucun malade Au ⊕ ne possède l'anticorps anti-muscle lisse.	WRIGHT R. 1970 (210)
Technique non précisée	30	40%	15	27%	48	29%	16	56%	17	35%							L'anticorps anti muscle lisse est toujours absent dans les cas Au ⊕ sauf dans une hépatite chronique persistante.	GATEAU P. et CAROLI J. 1971 (67)

. KROHN (102) en revanche, signale par l'immunoélectroosmophorèse 9 cas positifs sur 10 cirrhoses biliaires primitives (qui toutes étaient négatives en immuno-diffusion) - Au microscope électronique, 11 cas sur 12 (soit 92 %) possèdent, dans le sérum, des particules identiques à l'antigène "Au" : la majorité des particules sont en amas, ce qui suggère la présence de complexes antigène-anticorps.

- En dehors, de ces affections, l'antigène "Au" paraît fréquent dans l'hépatite prolongée ou chronique persistante (GATEAU 67, KABOTH 100, SHERLOCK 181, WRIGHT 210), dans la cirrhose post nécrotique et dans le cancer primitif du foie (SHERLOCK 181).

- L'anticorps anti "Au" est retrouvé dans 50 % des cas de cirrhose biliaire primitive par KROHN (102) et est toujours absent pour WRIGHT(211)-

- Les rapports de l'Antigène "Au", avec les anticorps circulants anti tissu que l'on trouve dans les hépatopathies chroniques évolutives méritent l'attention.
  L'anticorps anti-muscle lisse n'est jamais noté (ou très rarement et a un titre faible) dans les cas d'hépatite chronique évolutive "Au" positifs(GATEAU 67, GITNICK 71, MATHEWS 124, SHERLOCK 181, WRIGHT 210)

  L'anticorps anti mitochondrie et l'anticorps anti nucléaire sont toujours absents dans les cas où existe l'antigène "Au" (BULKLEY 21, GITNICK 71)-

  Nous étudierons la signification de tous ces résultats dans le chapitre suivant.

III - Les tests qui explorent l'immunité à médiation cellulaire

Parallèlement à l'étude des anticorps circulants, support de l'immunité humorale, on a entrepris l'exploration de l'immunité à médiation cellulaire (ou hypersensibilité de type retardé) dans les hépatopathies chroniques évolutives. Il faut bien le reconnaître, nous quittons ici le domaine des tests qui peuvent posséder une valeur diagnostique pour préciser un aspect plus théorique, mais aussi important des caractères immunologiques présentés par les affections hépatiques chroniques.

Les méthodes qui permettent de révéler les réactions d'hypersensibilité retardée peuvent être divisées en trois groupes :

- les tests cutanés
- l'inhibition de la migration des macrophages
- le test de transformation blastique.

A - LES TESTS CUTANES

Les tests cutanés représentent la méthode la plus simple. Ils consistent à étudier la réaction cutanée qui se produit 24 à 48 heures (parfois jusqu'à 96 heures) après l'inoculation ou l'application d'un antigène avec lequel, spontanément ou expérimentalement, l'organisme est déjà entré en contact une première fois.

Les antigènes utilisés sont :

. la tuberculine qu'on introduit par voie intradermique (FOX 60-61),

. la candidine qu'on teste par voie intradermique également (FOX 63),

. le D.N.C.B. (2-4 dinitro 1 chlorobenzène) qui est un antigène artificiel . On sensibilise dans un premier temps le sujet par une simple application cutanée du produit en solution. On le teste un mois plus tard avec une solution 100 fois plus diluée, et si l'hypersensibilité a pu être induite, on note, 48 à 96 heures après, une réaction positive faite d'un érythème cutané, associé à un léger oedème ou au développement d'une vésicule (FOX 60-61-63),

. l'hémocyanine (extraite de la lamproie) qui, injectée par voie sous cutanée, est capable d'induire normalement une réponse à la fois humorale et cellulaire (DUDLEY 46),

. une suspension de foie autologue obtenue par biopsie et inoculée par intradermoréaction (GEDULDIG 69).

Les résultats obtenus dans les hépatopathies chroniques évolutives montrent un déficit net des réactions d'hypersensibilité retardée vis à vis des antigènes précédents.

. DUDLEY (46) note, dans 50 % des cas de cirrhose biliaire primitive et dans un pourcentage moindre de cas d'hépatite chronique évolutive et de cirrhose cryptogénétique, une réponse humorale normale à la sensibilisation par l'hémocyanine, mais l'absence de réactions cutanées de type retardé.

. FOX (60) publie le tableau suivant concernant les réactions cutanées à la tuberculine, même à dose élevée (100 unités) :

	Nombre de cas testés	Cas positifs		Cas négatifs	
		Nombre	%	Nombre	%
Témoins	39	27	69%	12	31%
Cirrhoses	55	32	58%	23	42%
Cholestases chroniques	32	20	62%	12	38%
Cirrhose biliaire primitive	42	15	36%	27	64%

Il obtient avec le D.N.C.B. la sensibilisation de 46 % seulement des malades atteints de cirrhose biliaire primitive alors que 94 % des témoins sont positifs.

Les résultats sont à peu près identiques dans une étude ultérieure (FOX 61).

Enfin, un nombre significatif de cas de cirrhose biliaire primitive ne réagit pas à la candidine (FOX 63).

. GEDULDIG (69) réalise des tests cutanés avec une suspension saline du foie autologue. Il étudie la réaction cutanée au microscope en la prélevant par biopsie 24 à 72 heures après et il constate, chez 5 malades atteints d'hépatopathie chronique, une réponse inflammatoire nette mais évoquant plutôt un phénomène d'Arthus (qui n'a rien à voir avec l'hypersensibilité retardée).

B - L'INHIBITION DE LA MIGRATION DES MACROPHAGES

Si l'on met en culture, dans des tubes capillaires disposés sur un fond horizontal, un exsudat péritonéal provenant d'un animal sensibilisé à un antigène donné, les macrophages de cet exsudat vont migrer à l'extérieur des tubes.

Si l'on ajoute l'antigène en question, on observe une inhibition de la migration des macrophages. En effet, ces derniers subissent l'emprise des lymphocytes sensibilisés (également contenus dans l'exsudat) qui, en présence de l'antigène, secrètent une substance dite "M.i.f." qui s'oppose à la migration des macrophages même normaux.

Cette réaction, difficile mais très sensible, qui peut également se faire avec des leucocytes du sang circulant, a été peu utilisée en hépatologie. Seul DUDLEY (46) l'a pratiquée en présence d'hémocyanine, chez les malades porteurs d'hépatopathies chroniques évolutives et sensibilisés au préalable à cet antigène.

Les résultats obtenus sont superposables à ceux des réactions cutanées.

C - LE TEST DE TRANSFORMATION BLASTIQUE (T.T.B.)

1. TECHNIQUE

a) Le principe de ce test est simple : les petits lymphocytes du sang circulant mis en culture peuvent se transformer, sous l'influence de certains facteurs, en grandes cellules dont le noyau contient plusieurs nucléoles et dont le cytoplasme est basophile-pyroninophile. Ces "blastes" ou immunoblastes synthétisent de l'A.D.N. et se divisent. Les facteurs de transformation sont de deux grands types :

. les facteurs "non spécifiques" tels que la phytohémagglutinine qui transforme 80 à 95 % des lymphocytes des sujets normaux en 2 à 3 jours ;

. les facteurs "spécifiques" tels que les antigènes auxquels auront été sensibilisés les sujets. Dans ce cas, seuls les lymphocytes sensibilisés se transformeront en présence de l'antigène ; la transformation est moins importante (inférieure à 50 % des lymphocytes) et plus longue (5 jours environ) FIASSE (56).

b) La technique consiste donc à cultiver en tubes dans des conditions strictes de stérilité, les lymphocytes du sang veineux périphérique d'un sujet sensibilisé.

On dispose :

. de tubes-réaction dans lesquels on ajoute l'antigène ;

. de tubes-témoins négatifs : sans antigène ou avec des lymphocytes non sensibilisés ;

. de tubes témoins positifs : par exemple lymphocytes provenant d'un sujet à forte sensibilité tuberculinique + tuberculine ;

. de témoins phytohémagglutinine : qui permettront de juger l'aptitude des lymphocytes à se transformer.

On calculera le pourcentage de cellules transformées :

. soit en faisant des frottis et en comptant au microscope sur environ 2000 éléments ;

. soit (et c'est plus rapide) en mesurant la captation de la thymidine marquée au tritium par l'A.D.N. synthétisé par les immunoblastes (FIASSE 56).

Dans les applications du test de transformation blastique aux maladies hépatiques, on a utilisé :

. l'hémocyanine (DUDLEY 46)

. la phytohémagglutinine seule (FOX 60-61-63)

. des homogénats de foie normal isologue (obtenu chez un malade O Rh- pour pour exclure les réactions dues aux antigènes d'histocompatibilité) (PIPITONE 152).

. des homogénats de foie autologue, obtenu par biopsie (SCHEIFFARTH 167 170, TOBIAS 191).

2. RESULTATS

Les résultats obtenus sont différents selon que l'on emploie des antigènes hépatiques ou d'autres substances :

a) RESULTATS OBTENUS AVEC DES ANTIGENES HEPATIQUES

- PIPITONE (152) note une transformation blastique dans 16 hépatites chroniques sur 23 en présence d'un homogénat de foie normal. Les 8 sujets témoins sont négatifs.

- SCHEIFFARTH (170) publie le tableau suivant en comparant le pourcentage moyen de transformation blastique avec la phytohémagglutinine (PHA) et avec les extraits hépatiques autologues.

	Nombre de cas testés	% moyen de transformation avec	
		P.H.A.	Extrait de foie autologue
Témoins normaux	49	66,6%	4,4%
Stéatose hépatique	56	62,2%	4,4%
Hépatite virale	22	50,8%	8,6%
Hépatite chronique évolutive	34	53,2%	14,8%
Cirrhose évolutive	16	50,2%	15,7%

On note donc un pourcentage significativement augmenté dans l'hépatite chronique évolutive, dans la cirrhose évolutive ainsi que dans l'hépatite virale en présence de l'extrait de foie autologue, mais dans le cas de cette dernière, l'écart est trop peu significatif entre les cultures témoins et les cultures en présence d'antigène hépatique.

De plus, on remarque une diminution du pourcentage de transformation sous PHA (par rapport aux témoins) dans l'hépatite chronique et la cirrhose évolutive.

Enfin, les sujets qui ont un test de transformation de leurs lymphocytes positifs avec le foie ont un pourcentage de transformation nettement plus faible avec un homogénat de rein, ce qui souligne bien la sensibilisation à un antigène hépatique spécifique.

Dans une étude antérieure SCHEIFFARTH (167) avait obtenu des résultats voisins.

- TOBIAS (191), utilisant un protocole semblable, note, dans une série de 14 malades atteints d'affections hépatiques variées :

  . une transformation de plus de 80% des lymphocytes sous PHA dans tous les cas.

  . une transformation de 14 à 18% en présence d'un homogénat hépatique autologue, uniquement dans 2 cas sur les 4 cirrhoses biliaires primitives testées et dans 1 cas sur 2 d'hépatite chronique évolutive.

b) RESULTATS OBTENUS AVEC DES ANTIGENES ET DES SUBSTANCES DIVERSES

On retrouve ici le déficit des mécanismes d'hypersensibilité retardée que nous avons déjà noté avec les réactions cutanées et l'inhibition de la migration des macrophages.

- DUDLEY (46) confirme par le test de transformation blastique en présence d'hémocyanine, la diminution de réactivité de la moitié des cas de cirrhose biliaire primitive et de certains cas d'hépatite chronique et de cirrhose évolutive sensibilisés à cet antigène.

- FOX (60) donne les résultats suivants en utilisant la phytohémagglutinine seule :

	Nombre de cas testés	Nombre de cas positifs
Témoins normaux	21	18 (86 %)
Cirrhose biliaire primitive	24	7 (29 %)

Ces faits retrouvés dans deux autres études (61-63) témoignent du déficit de la transformation blastique in vitro en réponse à la phytohémagglutinine dans la cirrhose biliaire primitive.

D - CONCLUSIONS

Il semble donc bien que, dans les hépatopathies chroniques évolutives, les réactions d'hypersensibilité retardée soient nettement diminuées vis à vis de certains antigènes (tuberculine, candidine, hémocyanine). Les lymphocytes de ces malades paraissent également mal se transformer sous phytohémagglutinine.

A l'opposé, en présence d'extraits hépatiques autologues, on note une hyperréactivité se traduisant par une transformation significative des lymphocytes des malades. Nous étudierons la signification possible de ces résultats dans la 3ème partie consacrée aux problèmes pathogéniques.

D'autre part, il n'existe aucune corrélation entre le résultat des tests cutanés à la tuberculine et la sensibilisation au DNCB, le test de transformation blastique sous phytohémagglutinine, le stade histologique de la cirrhose biliaire primitive la présence dans cette affection de granulomes hépatiques et le titre d'anticorps anti mitochondrie (FOX 60).

De même, le résultat du test de transformation blastique sous phytohémagglutinine n'est pas parallèle à la durée de l'évolution bien que les malades au stade histologique 1 aient des résultats normaux, et les malades au stade 4 un test négatif (FOX 60).

En revanche, la corrélation paraît significative entre le test au DNCB et le test de transformation blastique avec la phytohémagglutinine (FOX 60).

Chapitre III

ETUDE SYNTHETIQUE : LES PROFILS IMMUNOLOGIQUES

Au terme de cette revue des nombreuses anomalies immunologiques, et en particulier des anticorps circulants variés que l'on note dans les maladies chroniques du foie, il paraît intéressant de faire, à l'aide des données de la littérature, une brève synthèse qui tente de dégager les profils de l'hépatite chronique évolutive, de la cirrhose cryptogénétique et de la cirrhose biliaire primitive sur l'ensemble des autres affections hépatiques.

Bien entendu, cette notion est essentiellement statistique et ne peut pas toujours s'appliquer aux cas particuliers.

I - L'hépatite chronique évolutive

(BOUCHIER 19, DONIACH 40-41-43, GELZAYD 70, LEVY 108, MAC LACHLAN 122, PARONETTO 138-142, POPPER 155, SHERLOCK 178-179, WALKER 197-200)

L'immunoélectrophorèse, complétée par le dosage des immunoglobulines montre une augmentation globale qui porte sur les trois classes d'immunoglobulines, préférentiellement peut-être sur les IgG.

On peut mettre en évidence des auto-agglutinines dirigées contre les éléments figurés du sang ; le facteur rhumatoïde est présent dans un pourcentage variable de cas, le test au latex étant plus souvent positif que la réaction de Waaler Rose. Ces données n'apportent guère d'éléments d'orientation, de même que l'anticorps anti-muqueuse gastrique spécifique, rarement retrouvé, les anticorps antithyroïdiens et l'anticorps anti-canal biliaire.

Les anticorps anti-nucléaires, plus fréquemment notés que les cellules de Hargraves, paraissent pratiquement caractéristiques d'une affection hépatique évolutive, si on ne considère que les taux supérieurs ou égaux au 1/20 et prédominent alors nettement dans l'hépatite chronique évolutive (60 % des cas pour DONIACH 41).

L'anticorps anti-muscle lisse présente un intérêt certain ; bien qu'il ne soit pas pathognomonique de l'hépatite chronique évolutive, c'est dans cette affection qu'il possède la fréquence la plus élevée (70 % des cas environ). De plus son absence constante dans le lupus érythémateux a une valeur nosologique indiscutable.

L'anticorps anti-canalicule biliaire et l'anticorps anti-glomérule rénal, n'ont été décrits que dans cette affection.

I 'anticorps anti-mitochondrie, enfin, relativement rare (25 % des cas), n'a pas, ici, la place qu'il occupe dans la cirrhose biliaire primitive.

II - La cirrhose cryptogénétique

(BOUCHIER 19, DONIACH 40-41-43, LEVY 108, WALKER 197-200)

Les constatations précédentes s'appliquent en gros à la cirrhose cryptogénétique, si ce n'est que :

- les anticorps anti-nucléaires y sont plus rarement retrouvés que dans l'hépatite chronique évolutive et les cellules de Hargraves sont en général absentes ;
- l'anticorps anti-muscle lisse est présent dans environ 30 % des cas.

L'anticorps anti-mitochondrie a la même fréquence que dans l'hépatite chronique évolutive.

III - La cirrhose biliaire primitive

(BOUCHIER 19, DONIACH 40-41-43, LEVY 108, PARONETTO 138-142-146, POPPER 155, SHERLOCK 177-178-179, WALKER 197-199-200)

C'est dans la cirrhose biliaire primitive que le taux d'IgM, à l'immunoélectrophorèse et au dosage des immunoglobulines, est le plus élevé. Cependant, il ne paraît pas s'agir d'une augmentation sélective puisque les IgG et les IgA sont généralement, aussi, supérieures à la normale.

Comme dans l'hépatite chronique évolutive et dans la cirrhose cryptogénétique, les auto-agglutinines dirigées contre les éléments figurés du sang, le facteur rhumatoïde, l'anticorps anti-muqueuse gastrique et les anticorps anti-thyroïdiens ont une distribution variable selon les statistiques et peu significative par rapport aux maladies hépatiques en général.

Les anticorps anti-nucléaires sont plus rares que dans les deux autres hépatopathies évolutives ; les cellules de Hargraves ne paraissent jamais avoir été retrouvées.

L'anticorps anti-canal biliaire est fréquent, mais son intérêt diagnostique est incertain.

L'anticorps anti-muscle lisse existe dans un pourcentage notable de cas (50 % pour WALKER 200).

Mais c'est l'anticorps anti-mitochondrie qui, de loin, est le plus important dans cette affection. Sa fréquence élevée (85 à 95 % des cas) et son absence quasi constante dans les autres formes de cholestase chronique en soulignent toute la valeur.

IV - Remarques

On constate finalement que ce sont, à peu de choses près, les mêmes anticorps que l'on rencontre dans les trois affections et que les profils immunologiques sont superposables, du moins sur le plan qualitatif. C'est dire que le bilan immunologique doit toujours être confronté aux données de la clinique, de la biologie et de l'anatomo-pathologie, la convergence de tous ces éléments permettant seule, dans les cas atypiques, de faire le diagnostic.

D'autre part, la similitude des caractères immunologiques de l'hépatite chronique évolutive, de la cirrhose cryptogénétique et de la cirrhose biliaire primitive (en particulier l'existence de ce "pool" d'anticorps communs) confirme la possibilité d'intrications, que l'on note, cliniquement et histologiquement, entre ces syndromes distincts. Ainsi, la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite chronique évolutive peuvent, toutes deux, évoluer vers une cirrhose confirmée dont l'aspect histologique est impossible à distinguer de celui de la cirrhose cryptogénétique. De même, les formes cholestatiques de l'hépatite chronique évolutive et de la cirrhose cryptogénétique ne sont pas rares, et dans la cirrhose biliaire primitive on peut noter, parfois, tous les signes histologiques de l'hépatite chronique évolutive (DONIACH 41).

troisième partie

LES DONNÉES IMMUNOLOGIQUES. LEUR INTERET PATHOGENIQUE

L'auto-perpétuation de certaines maladies hépatiques, au départ différentes tant par leurs caractères cliniques que par l'aspect de leurs lésions anatomo-pathologiques, et leur évolution vers le stade irréversible de cirrhose ont de tout temps éveillé l'intérêt et la curiosité quant aux mécanismes en cause.

A la suite de ses travaux, FIESSINGER (57), dès le début du siècle, souligne le rôle des mécanismes immunologiques et imagine la théorie auto-immune.

Depuis, de nombreuses études, en particulier expérimentales, ont été effectuées, et deux hypothèses principales ont été émises (HAVENS 83, MISTILIS 128) dans les hépatopathies chroniques évolutives :

. les réactions immunitaires occupent une place prépondérante, sinon dans le déclenchement de ces affections, du moins dans leur auto-entretien. Ce sont les théories auto-immunes.

. la persistance du ou des virus de l'hépatite peut expliquer à elle seule, l'évolutivité des lésions. Evoquée déjà par certains, cette théorie vient d'être remise à l'ordre du jour par la découverte de l'antigène Australia.

Troisième partie

LES DONNEES IMMUNOLOGIQUES. LEUR INTERET PATHOGENIQUE

CHAPITRE I - ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'AUTO-IMMUNITE

I - Arguments apportés par l'étude de l'immunité humorale

A - La présence de nombreux anticorps circulants.

B - La diminution du taux du complément sérique.

C - La notion d'une prédisposition génétique.

II - Arguments apportés par l'étude de l'immunité cellulaire

A - Les altérations des mécanismes normaux de l'hypersensibilité retardée.

B - Les anomalies thymiques.

III - Arguments expérimentaux

A - Etude des antigènes hépatiques spécifiques.

B - Les modèles expérimentaux.

C - Etude du rôle pathogène des anticorps et des cellules immunologiques :

1. Rôle des anticorps circulants
2. Rôle des complexes antigène-anticorps
3. Rôle de l'immunité à médiation cellulaire.

IV - Les théories auto-immunes

A - Les théories auto-immunes strictes.

B - La théorie de l'auto-entretien.

CHAPITRE II - ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA PERSISTANCE DU OU DES VIRUS DE L'HEPATITE

I - Généralités.

II - La présence de l'antigène Australia dans les hépatopathies chroniques évolutives.

III - Conception actuelle.

Chapitre I

ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'AUTO-IMMUNITE

L'exploration immunologique des hépatopathies chroniques évolutives offre plusieurs arguments en faveur de l'origine auto-immune de ces affections que, déjà, les signes cliniques, anatomo-pathologiques et biologiques peuvent laisser évoquer.

MACKAY (115-119) a défini, à propos de l'hépatite lupoïde (mais c'est également vrai pour la cirrhose biliaire primitive et la cirrhose cryptogénétique), cinq critères dont la conjonction est très évocatrice d'une maladie auto-immune. Ce sont :

. la présence de manifestations systémiques (rash, arthralgies, lésions rénales, pouvant rappeler le lupus érythémateux) et l'association éventuelle à d'autres maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren, anémie hémolytique, maladie de Biermer, thyroïdite).

. la constatation d'une hyper γ globulinémie importante, supérieure à 2g/100 ml.

. l'infiltration dense du foie par des cellules mononucléées : lymphocytes, plasmocytes et parfois même follicules lymphoïdes. On peut également noter quelquefois une plasmocytose médullaire.

. l'existence d'auto-anticorps circulants.

. les effets favorables, enfin, des corticoïdes et des autres immunodépresseurs.

Nous verrons successivement :

- les arguments apportés par l'étude de l'immunité humorale
- les arguments apportés par l'étude de l'immunité cellulaire
- les arguments expérimentaux
- les théories auto-immunes, enfin.

I - Arguments apportés par l'étude de l'immunité humorale

A - LA PRESENCE DE NOMBREUX ANTICORPS CIRCULANTS

Nous ne reviendrons pas sur la description des multiples anticorps circulants que l'on peut trouver dans les hépatopathies évolutives. Notons simplement qu'il existe des auto-anticorps dirigés contre des antigènes très divers, dont certains sont spécifiques d'organe (et ces organes n'ont aucun rapport apparent avec le foie), les autres étant présents dans tout l'organisme. Ceci semble donc traduire une activation diffuse du système immunitaire, dépassant la sphére hépatique contre laquelle - c'est là le point curieux - on n'a pu vraiment isoler d'anticorps spécifiques.

La synthèse exagérée d'anticorps, après immunisation des malades hépatiques par la toxine diphtérique et tétanique, bien qu'elle soit niée par certains auteurs, paraît être une preuve supplémentaire de cette activation immunitaire (PARONETTO 142).

Cet argument en faveur de l'auto-immunité est le plus évident; c'est lui qui a provoqué l'étude plus approfondie des autres altérations immunologiques.

B - LA DIMINUTION DU TAUX DU COMPLEMENT SERIQUE

La diminution du taux du complément sérique, en particulier du C_3, a été signalée par de nombreux auteurs dans l'hépatite chronique évolutive (BULIGESCO 20, HOBBS 89, MAC LACHLAN 122, ZLOTNICK 215), comme nous l'avons vu lors de l'étude de l'immuno-électrophorèse.

Des dosages du Complément sérique ont également été pratiqués (COPPO 29) et vont dans le même sens, sauf pour MACKAY (119) qui, à l'inverse du lupus érythémateux, trouve des taux normaux dans l'hépatite lupoïde.

La diminution du taux du complément est considérée comme un argument indirect de maladie auto-immune, le complément se fixant sur les complexes antigène-auto-anticorps. Cependant, PARONETTO (142) souligne que le foie est l'un des organes qui synthétise le complément qui, par ailleurs, peut aussi se fixer de façon non spécifique sur des agrégats de globulines.

C - LA NOTION D'UNE PREDISPOSITION GENETIQUE

Evoquée déjà par la clinique (dans les familles de certains malades atteints d'hépatite chronique évolutive, on a pu relever des cas de polyarthrite chronique rhumatoïde ou d'allergies variées : MACKAY 119), la notion d'une prédisposition génétique est renforcée par les études immunologiques. Ainsi :

. CAVELL (26) qui explore 54 membres de la famille d'une enfant de 11 ans, atteinte d'hépatite chronique évolutive, note la fréquence de l'hypergammaglobulinémie chez les ascendants du côté maternel. La fréquence de l'hypergammaglobulinémie chez ces sujets est significativement plus

élevée que chez les ascendants du côté paternel et chez les témoins. En revanche, l'étude des facteurs rhumatoïdes n'est pas significative ; des réactions sérologiques faussement positives de la syphilis n'ont jamais été notées ; les anticorps antinucléaires n'ont été présents que chez la mère de la malade.

. DONIACH (41) signale l'augmentation significative de la fréquence de l'anticorps anti mitochondrie et de l'anticorps anti muscle lisse parmi les parents de malades atteints de cirrhose biliaire primitive ; qui plus est, il existait, dans deux cas, une cirrhose cryptogénétique confirmée.

. ELLING (49) trouve, chez les parents de malades atteints de cirrhose post hépatitique, éthylique ou cryptogénétique, des anticorps antinucléaires dans 22 % des cas et le facteur rhumatoïde dans 17 % des cas. En revanche, l'hypergammaglobulinémie et les anticorps anti thyroïdiens ne sont pas plus fréquents que chez les témoins.

II - Arguments apportés par l'étude de l'immunité cellulaire

A - LES ALTERATIONS DES MECANISMES NORMAUX DE L'HYPERSENSIBILITE RETARDEE

Nous l'avons vu, les tests qui explorent l'immunité à médiation cellulaire (en particulier les réactions cutanées et le test de transformation blastique) montrent dans les hépatopathies chroniques évolutives :

. un déficit des réponses cellulaires vis à vis de plusieurs antigènes très répandus (tels la tuberculine et la candidine surtout) chez les malades atteints de cirrhose biliaire primitive.

. une transformation blastique significative des lymphocytes en présence d'antigènes hépatiques (autologues mais aussi homologues) alors que la stimulation par la phytohémagglutinine paraît nettement diminuée par rapport aux lymphocytes normaux.

Ce dernier fait paraît plaider pour un mécanisme d'auto-immunité de type tissulaire ; et il serait intéressant d'observer si ces lymphocytes réagissant à un auto-antigène hépatique ont un effet cytotoxique sur des cellules hépatiques en culture (FIASSE 56).

Le premier résultat semble plutôt être une conséquence de l'affection puisque l'altération des réponses immunitaires cellulaires aux antigènes du type tuberculine apparaît surtout dans les stades évolués de la maladie.

B - LES ANOMALIES THYMIQUES

Elles ont leur place dans ce paragraphe, puisque le thymus représente très vraisemblablement l'organe lymphoïde central de l'immunité à médiation cellulaire.

CORRIDAN (cité par MACKAY 119) a rapporté en 1963, dans un cas de cirrhose, l'existence d'anomalies thymiques faites d'un développement des centres lymphoïdes germinatifs. Cet aspect caractérise les souris NZB qui développent spontanément une anémie hémolytique auto-immune ; il a pu également être noté dans quelques cas de lupus érythémateux.

III - Arguments expérimentaux

Les études expérimentales sont nombreuses et vont dans plusieurs directions :

- les unes s'attachent à isoler des antigènes hépatiques spécifiques.
- d'autres tentent de créer, chez l'animal, des lésions évolutives semblables à celles des hépatopathies humaines.
- d'autres, enfin, essaient de mettre en évidence le rôle pathogène des anticorps et des cellules immunologiques.

Cependant, dans leur ensemble, les résultats expérimentaux sont plutôt décevants ; en particulier, l'absence d'un modèle expérimental valable (comme il en existe dans d'autres affections auto-immunes, telles que la thyroïdite d'Hashimoto ou la néphrite de Masugi) ne permet pas, pour l'instant, d'apporter des arguments directs à la théorie auto-immune. Leur intérêt n'en demeure pas moins certain, sur le plan de la recherche fondamentale.

A - ETUDE DES ANTIGENES HEPATIQUES SPECIFIQUES

Elle repose sur l'utilisation d'hétéro-immunsérums que l'on fait agir sur différentes fractions du foie, obtenues par des traitements divers (ultracentrifugation surtout), mais aussi sur d'autres organes pour étudier des communautés antigéniques éventuelles.

Ainsi, chez l'animal, ASHERSON (5) et SARGENT (165) montrent qu'il existe des antigènes hépatiques spécifiques et des antigènes communs au foie, au rein, au cœur et au poumon. De plus, certains antigènes hépatiques sont spécifiques d'espèce ; d'autres sont communs à plusieurs espèces différentes (SARGENT 165).

Des antigènes hépatiques spécifiques ont été trouvés :

. dans la fraction thermostable, insoluble dans l'alcool, du foie de bovins (MILGROM 127).

. dans la fraction microsomale du foie de rat (EMERATON 50, VOGT 196) et de cobaye (WHITBECK 205).

. dans le surnageant, obtenu par ultra centrifugation d'un homogénat de foie de cobaye à 105.000xg pendant une heure (DORNER 44).

YOON (214), enfin, a isolé dans la bile humaine trois antigènes spécifiques qu'il nomme : α_1 biliprotéine, bilipréalbumine et biliproalbumine.

B - LES MODELES EXPERIMENTAUX

Les études expérimentales se multiplient depuis le début du siècle pour tenter de créer chez l'animal une maladie hépatique auto-immune analogue à la maladie humaine (GOLDGRABER 76, STEINER 185).

L'administration d'extraits de foie homologue ou autologue dans de l'adjuvant de Freund à divers animaux a apporté des résultats très variables et contradictoires, allant de l'absence totale de lésions au développement de granulomes inflammatoires et de nécrose éosinophile des hépatocytes (PARONETTO 138). Citons, pour illustrer ces faits, quelques travaux.

RICHTER(160) immunise 8 rats avec des homogénats de foie homologue et autologue et de l'adjuvant de Freund ; il ne note aucune lésion hépatique, bien que, par hémagglutination, il détecte des anticorps circulants "anti-foie".

SCHEIFFARTH(169) sensibilise 89 souris avec des homogénats de foie homologue émulsionnés dans l'adjuvant de Freund. 12 des 89 animaux(et 4 des 30 souris traitées par le seul adjuvant)développent une nécrose hépatocellulaire extensive. De plus, la lésion a pu être transmise à un petit nombre de souris normales par les lymphocytes des animaux immunisés.

PARONETTO (138) obtient, par des injections répétées d'antigènes hépatiques solubles chez des cobayes, une nécrose hépatique éosinophile extensive, associée à une prolifération histiocytaire. Des gammaglobulines et du complément n'ont pu être détectés au niveau des lésions et il n'a pas été observé, chez ces animaux, d'anticorps "anti-foie". Pour l'auteur, l'atteinte hépatique paraît être due à une réaction d'hypersensibilité retardée à l'antigène de foie autologue, comme le suggère l'inhibition de la migration des macrophages en présence de l'antigène.

Ainsi, un modèle expérimental valable de lésion hépatique auto-agressive chronique (les lésions obtenues sont toujours aigües) ressemblant aux hépatopathies chroniques évolutives humaines n'a pas été réalisé jusqu'ici.

PARONETTO(138)explique les difficultés rencontrées par plusieurs remarques:

. le foie possède des antigènes communs avec d'autres organes, ce qui représente un obstacle pour l'induction d'une lésion spécifique d'organe.

. le foie, d'autre part, organe interposé entre la circulation générale et le tractus gastro-intestinal, pourrait induire spécifiquement un état de non réponse immunitaire à des antigènes ou à des haptènes absorbés par l'intestin. Des absorptions orales répétées d'un haptène tel que le dinitro - chlorobenzène (D.N.C.B.), antérieures à l'injection sous - cutanée de ce produit, suppriment la formation d'anticorps circulants ; si on dévie le flux sanguin hépatique, on abolit cette suppression (CANTOR 25).

. enfin, l'abondance des cellules reticulo-endothéliales dans le foie normal peut protéger rapidement ce dernier des effets toxiques des immuncomplexes ou des anticorps circulants.

Malgré ces obstacles, KOSSLING (cité par PARONETTO 138), a montré récemment que des lapins immunisés pendant plusieurs mois par une protéine hépatique soluble spécifique d'organe, modifiée par conjugaison avec l'acide sulfanilique, développent des lésions hépatiques qui évoquent celles de l'hépatite chronique évolutive.

SCHEIFFARTH (171) induit des lésions hépatiques histologiquement proches de l'hépatite chronique humaine par l'injection d'extraits de foie homo-

logue mélangé à de l'adjuvant de Freund, chez des souris thymectomisées à la naissance.

Mais une nouvelle difficulté dans la création d'un modèle expérimental réside dans le fait que des injections répétées d'adjuvant de Freund seul (sans antigène hépatique) peuvent provoquer parfois des lésions semblables à celles que l'on obtient avec les deux éléments simultanément (PARONETTO 138).

C - ETUDE DU ROLE PATHOGENE DES ANTICORPS ET DES CELLULES IMMUNOLOGIQUES

Nous avons déjà pu entrevoir ce rôle dans le paragraphe précédent.

1. ROLE DES ANTICORPS CIRCULANTS

L'agression hépatique, induite par différents toxiques (tétrachlorure de carbone, thioacétamide), en libérant des produits de dégradation tissulaire dénaturés (WEIR 202) peut provoquer l'apparition d'anticorps circulants dirigés contre des antigènes hépatiques autologues (SARGENT 164) qui appartiennent à la fraction mitochondriale (PINCKARD 151).

De même l'infection de lapins par l'agent de la coccidiose hépatique peut s'accompagner de l'apparition d'auto-anticorps décelables par fixation du complément avec un extrait de foie de lapin (ASHERSON 6). Le rôle des anticorps circulants paraît dans l'ensemble restreint. Nous avons vu, en effet, à propos de l'étude analytique des tests explorant l'immunité humorale que la signification pathogénique de la plupart des anticorps (en particulier anticorps anti canal biliaire, anti muscle lisse et anti mitochondrie) était inconnue et que les auteurs admettent difficilement qu'ils puissent avoir un rôle pathogène. L'un des arguments est l'évolution de l'hépatite virale vers une hépatite chronique évolutive et une cirrhose dans l'agamma-globulinémie (GOOD 77), donc en l'absence virtuelle d'anticorps circulants.

On a souligné, depuis longtemps, l'inaptitude des anticorps circulants à pénétrer dans les cellules vivantes. GOLDBERG (cité par EYQUEM 51) a montré cependant en 1963, grâce au marquage par la ferritine, que la pénétration était possible par pinocytose.

DUMONDE (47) note, au microscope électronique, que les anticorps de lapin (marqués par la ferritine) anti-mitochondrie et anti-lysosome de foie de rat se fixent à la surface de ces organelles. Mais, bien qu'ils fixent le complément, ces anticorps n'entraînent, in vitro, aucune atteinte de la phosphorylation oxydative des mitochondries ni ne modifient les caractères de la phosphatase acide des lysosomes.

Plus récemment, DOBIAS a rapporté, cependant, que l'immunisation active de lapins par des mitochondries de foie de rat induit une fibrose autour des canaux biliaires intrahépatiques (37), et que les antisérums anti mitochondrie ainsi obtenus et injectés à des rats provoquent une fibrose hépatique, précédée de troubles de la clearance de la B.S.P. (38).

2. ROLE DES COMPLEXES ANTIGENE-ANTICORPS

Le rôle pathogène des complexes antigène (non obligatoirement hépatique) - anticorps (fixant le complément) est particulièrement important pour

PARONETTO (142) et POPPER (153-155-156), comme il a pu être évoqué dans d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux (PELTIER 150).

L'administration répétée de protéines étrangères chez l'animal peut provoquer une fibrose hépatique, voire une cirrhose (PARONETTO 141), de même que des chocs anaphylactiques successifs induisent une nécrose hépatique (POPPER 156).

L'union dans le foie d'anticorps dirigés contre un antigène non hépatique et de cet antigène peut produire une réaction cytotoxique, le foie devenant une cible passive. Ainsi, une nécrose hépatique "allergique" du type phénomène d'Arthus peut être induite par l'injection dans le foie directement, dans la circulation portale, dans le péritoine, ou par intraveineuse, soit d'un antigène chez des animaux déjà sensibilisés, soit d ' immuncomplexes préformés (PARONETTO 140). Les lésions sont vraisemblablement dues à l'ischémie hépatique produite par des "thrombi immuns" dans les sinusoïdes. De même l'injection rétrograde d'immuncomplexes solubles (sérum de cheval - anticorps anti-sérum de cheval ; albumine bovine - anticorps anti-albumine bovine) dans les voies biliaires produit, chez le rat , une réaction inflammatoire dans les espaces portes et une nécrose hépatocellulaire périportale. Les immuncomplexes ont pu être localisés dans les zones de nécrose, dans le tissu conjonctif et dans les vaisseaux (PARONETTO 148).

Enfin, le tissu hépatique déjà lésé attire spécifiquement les complexes antigène - anticorps circulants. PARONETTO (140) montre que, chez les souris où l'on a produit une lésion hépatique modérée par le tétrachlorure de carbone, la sensibilisation par des protéines étrangères (sérum de cheval ou sérum-albumine bovine) entraîne une aggravation notable des lésions histologiques avec nécrose extensive (qu'il nomme "Auer hepatitis") - Dans les zones de nécrose, les techniques immuno-cyto-chimiques révèlent la présence de l'antigène, de l'anticorps et du complément. Chez certains animaux une glomérulonéphrite se développe, avec dépôts semblables de complexes antigène-anticorps.

Donc, des complexes formés par des antigènes, qu'ils soient d'origine hépatique ou non, et les anticorps correspondants peuvent provoquer la perpétuation et l'aggravation d'une lésion hépatique préexistante, peut-être à cause d'un déficit de la fonction phagocytaire des cellules de Kupffer et d'une augmentation de la perméabilité cellulaire des hépatocytes (PARONETTO 140).

3. ROLE DE L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE

L'immunité à médiation cellulaire paraît avoir, pour de nombreux auteurs, un rôle bien plus important dans l'agression tissulaire que les anticorps humoraux. WAKSMAN (cité par EYQUEM 51) l'a souligné dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale. WARNATZ (201) suggère que les lymphocytes, dans l'immunité de transplantation, agissent par l'intermédiaire d'anticorps fixés à leur surface.

SCHEIFFARTH (171) montre que le transfert intraveineux de lymphocytes provenant de souris atteintes d'une hépatite expérimentale chez des

souris normales isologues induit, pour les receveurs, des lésions hépatiques identiques à celles des donneurs. Ceci est impossible avec le transfert du sérum.

Un argument indirect en faveur du rôle de l'immunité cellulaire est représenté par les analogies histologiques qui existent entre les hépatopathies chroniques évolutives humaines et le rejet des allogreffes de foie chez l'animal (PARONETTO 139-142) où l'hypersensibilité retardée est prépondérante.

La lésion histologique fondamentale de l'hépatite chronique évolutive est représentée par une rupture de la limitante entre le parenchyme, l'espace porte et les septa fibreux. Elle est associée à la nécrose des hépatocytes à la périphérie des lobules ou des nodules et à l'accumulation de cellules mononucléées variées : lymphocytes, plasmocytes immatures et adultes, histiocytes. Au microscope électronique, les cellules mésenchymateuses sont en contact étroit avec les hépatocytes, mais les limites cellulaires sont intactes. Certaines d'entre elles, de type plasmocytaire, comme l'ont montré les études en immunofluorescence, contiennent et très probablement produisent des gammaglobulines (COHEN 28, PARONETTO 143),qui seraient essentiellement des IgG pour PARONETTO (146) et des IgA pour HADZIYANNIS (80). De telles cellules sont également notées dans les ganglions et dans la rate.

La lésion typique de la cirrhose biliaire primitive au début est caractérisée par l'accumulation focale dans l'espace porte de lymphocytes et de plasmocytes parfois organisés en véritables follicules. Ces cellules sont notées autour et dans la paroi des canaux biliaires, et leur présence paraît due à la libération d'une glycoprotéine biliaire (RUBIN 162).

Les études immuno-histo-chimiques ont démontré que les cellules mésenchymateuses présentes dans les infiltrats inflammatoires péri et intra-canalaires contiennent essentiellement des IgM qu'elles synthétisent vraisemblablement (PARONETTO 146, HADZIYANNIS 80). Dans deux cas de cirrhose biliaire primitive, PARONETTO (142) a mis en évidence dans les cellules épithéliales des canaux biliaires des gammaglobulines et du complément , ce qui suggère que ces dernières sont le site de l'agression immunologique.

Certains de ces aspects paraissent donc souligner le rôle des anticorps circulants ; cependant ces lésions évoquent plus l'action des mécanismes d'hypersensibilité retardée (POPPER 156). En effet, dans le rejet de greffe de foie homologue hétérotopique chez le chien (dont le propre foie est laissé en place), on voit se développer au niveau du greffon une "piece meal" nécrose avec apparition de cellules immunologiques sécrétant des gammaglobulines (dans la greffe mais aussi dans les ganglions lymphatiques et la rate de l'hôte). Ces gammaglobulines se fixent sur les hépatocytes , les canaux biliaires et les vaisseaux du greffon (mais non sur le foie du receveur). Ici encore, donc, les anticorps circulants paraissent intervenir; mais surtout, on note, en microscopie électronique, l'existence de cellules mésenchymateuses dont le cytoplasme contient quelques mitochondries, un petit réticulum endoplasmique, mais de nombreux ribosomes libres, et qui développent des prolongements vers les hépatocytes voisins qui soit sont normaux, soit montrent des lésions évidentes (à type de gonflement cellulaire ou au contraire de condensation avec perte du hyaloplasme). Ces cellules, qui ont tous les caractères des immunoblastes, support de l'immunité

cellulaire, sont également notées dans les hépatopathies chroniques évolutives.

IV - Les théories auto-immunes

Les arguments immunologiques que nous venons d'analyser, associés aux arguments cliniques et biologiques, ont permis l'élaboration des théories auto-immunes (GELZAYD 70, HECHT 86). Ces théories sont un peu différentes selon les auteurs ; c'est pourquoi nous les verrons successivement.

A - LES THEORIES AUTO-IMMUNES STRICTES

1. LA THEORIE DE MACKAY
(114-115-119-120)

Pour cet auteur, l'hépatite chronique évolutive est, dans la plupart des cas, la conséquence de lésions hépatiques induites initialement par le ou les virus de l'hépatite (parfois par d'autres causes telles la malnutrition, l'alcool ou l'allergie médicamenteuse). Les antigènes libérés à partir des hépatocytes lésés vont provoquer la formation d'auto-anticorps (circulants et cellulaires) spécifiquement dirigés contre le foie. Ces auto-anticorps créent de nouvelles lésions hépato-cellulaires et ainsi se réalise le cercle vicieux typique de la maladie auto-entretenue, alors que l'agent initial a disparu. L'extension de cette réponse auto-immune expliquerait les phénomènes systémiques de l'affection et les multiples réactions sérologiques observées.

Pour MACKAY, l'effet cytotoxique des anticorps circulants paraît peu probable. En revanche, l'immunité cellulaire jouerait le rôle fondamental. L'auto-immunisation peut être déclenchée de deux façons :

. ou bien, l'agression virale initiale modifie (même légèrement) certains antigènes hépatiques et le sujet répond par des anticorps dirigés contre ces antigènes altérés mais qui peuvent également réagir contre les antigènes natifs.

. ou bien, il existe un trouble profond, probablement d'origine génétique, de l'homéostasie immunologique favorisé par l'agression virale initiale . Certaines cellules immunologiquement compétentes ne reconnaissent plus les propres antigènes de l'individu. Ces clônes cellulaires, produits par le jeu de mutations somatiques et "interdits" chez le sujet normal (c'est la théorie de la sélection clonale de BURNET 23) seraient représentés par les infiltrats lymphoplasmocytaires de la "piece-meal" nécrose que l'on note dans l'hépatite chronique évolutive.

MACKAY est en faveur de cette dernière hypothèse. La même théorie peut s'appliquer à la cirrhose biliaire primitive à la différence près qu'ici la lésion initiale se situe au niveau des cellules des canaux biliaires intra hépatiques (MACKAY 114-120). L'hypothèse de l'auto-immunité, dans cette affection, est plus probable que dans les autres hépatopathies (PARONETTO 138).

2. LA THEORIE DE DONIACH (41-43)

Très proche de la précédente, cette théorie uniciste propose une pathogénie commune à l'hépatite chronique, à la cirrhose cryptogénétique et à la cirrhose biliaire primitive, qui ont des caractères immunologiques communs et dont il existe des formes d'association (DONIACH 41-43 - PARO - NETTO 138). Chez des sujets génétiquement prédisposés, peut-être à la suite d'une agression virale initiale, se développerait un processus auto-immunitaire commun que l'auteur appelle "hépatite auto-immune". Selon que la cible préférentiellement atteinte est représentée soit par les hépatocytes soit par les canaux biliaires intrahépatiques la maladie prend un aspect différent :

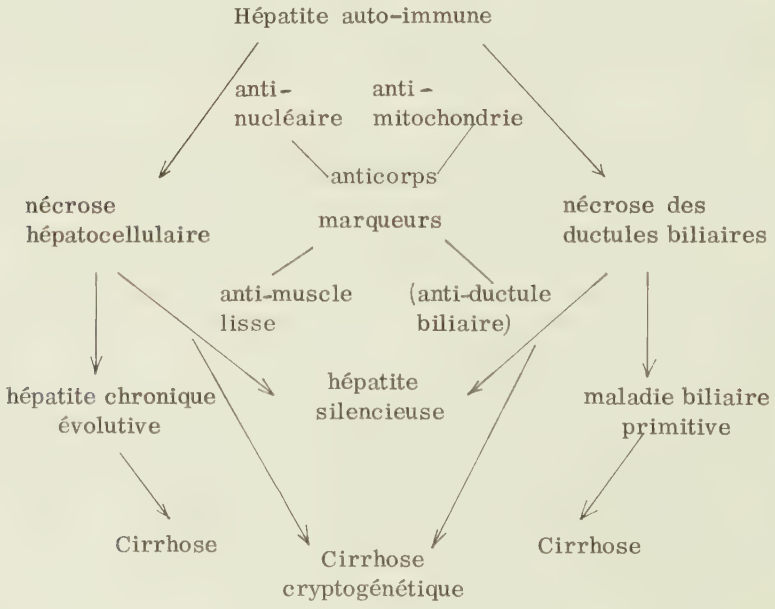
. en cas d'atteinte prédominante des hépatocytes, c'est l'hépatite chronique évolutive, représentant la forme la plus aigüe de cette hépatite auto-immune.

. en cas d'atteinte préférentielle des canaux biliaires, c'est la cirrhose biliaire primitive, qui en est la forme la plus rare.

. en cas d'atteinte plus légère, la maladie pourrait évoluer sous une forme silencieuse (hépatite silencieuse) et éventuellement se transformer en cirrhose cryptogénétique qui représente la forme chronique et qui est la plus fréquente.

Les anticorps circulants anti-tissu ne sont vraisemblablement pas responsables des lésions hépatiques ; ils représentent plutôt les "marqueurs" d'un processus auto-immun. L'immunité cellulaire pourrait jouer le rôle principal.

Voici d'ailleurs le schéma que propose DONIACH :



B - LA THEORIE DE L'AUTO-ENTRETIEN (POPPER 153-155-156)

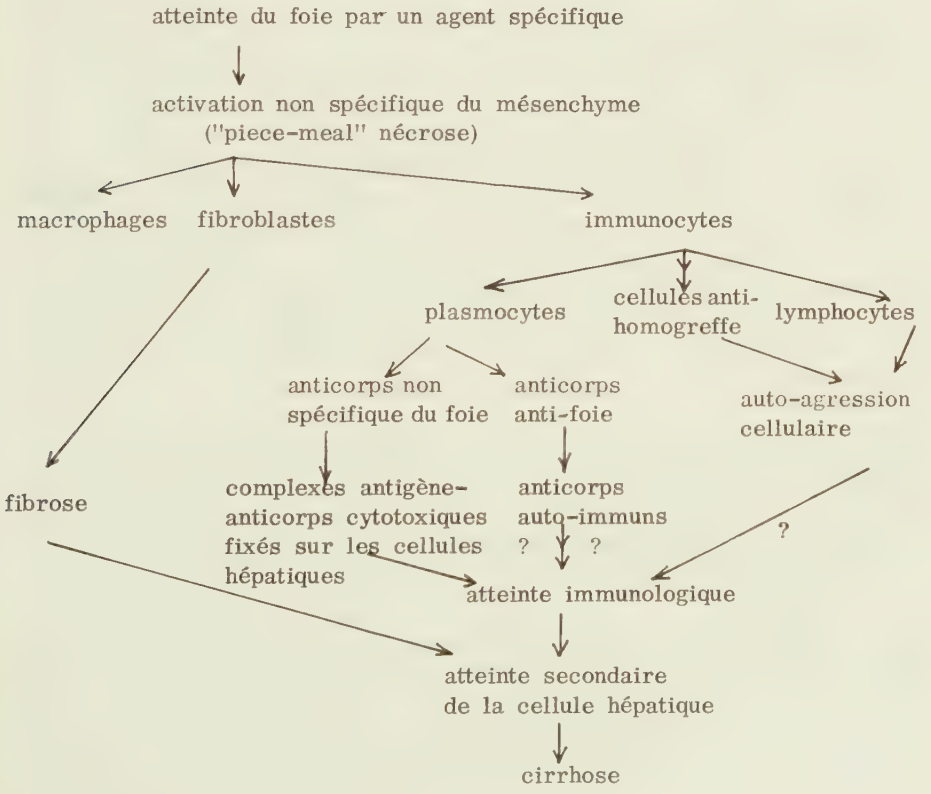
Cette théorie est différente des deux premières en ce sens que les réactions immunitaires ne sont pas nécessairement dirigées spécifiquement contre des antigènes hépatiques.

Un agent agresseur quelconque (virus de l'hépatite, toxiques, alcool...), en lésant initialement le foie, va provoquer une activation non spécifique du tissu mésenchymateux, hépatique d'abord, puis généralisée. Cette activation des cellules mésenchymateuses (macrophages, immunocytes et fibroblastes) serait responsable de l'auto-entretien, à la fois par le développement d'une fibrose et par la création de lésions cytotoxiques immunologiques. Les multiples réactions immunologiques qui se produisent ne sont pas obligatoirement dirigées contre des antigènes hépatiques (bien que les glycoprotéines libérées à partir des canaux biliaires lésés dans la cirrhose biliaire primitive puissent être antigéniques) ; elles dépendent des sensibilisations antérieures de l'individu ou d'une prédisposition génétique.

Les anticorps circulants agissent probablement très peu ; le rôle de l'hypersensibilité retardée paraît plus net.

En fait, ce sont surtout les complexes antigène-anticorps capables de fixer le complément qui, venant se déposer préférentiellement sur les zones lésées du foie, joueraient un rôle prépondérant.

Voici le schéma du cercle vicieux de l'hépatite chronique évolutive que propose POPPER :



Chapitre II

ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA PERSISTANCE DU OU DES VIRUS DE L'HEPATITE

I - Généralités

Dans les théories auto-immunes, les auteurs (DONIACH 41-43, MACKAY 115, POPPER 153) considèrent que l'agression hépatique initiale est due, le plus souvent, aux virus de l'hépatite, mais éliminent l'hypothèse de la persistance de ces virus comme cause de l'entretien des hépatopathies chroniques. En effet, dans les maladies virales en général, la présence du virus n'est que temporaire et surtout il n'y avait aucun test sérologique capable de mettre en évidence les virus de l'hépatite. Cependant, un certain nombre d'arguments indirects en faveur d'une étiologie virale peut être retenu (MISTILIS 128) :

. le tableau clinique de l'hépatite chronique évolutive, au début, est dans un tiers des cas environ, identique à celui de l'hépatite virale aigüe. De plus, on peut relever chez certains malades, la notion d'un contact avec un virus de l'hépatite au moment ou juste avant le début de l'affection.

. l'hépatite virale aigüe est quelquefois une maladie systémique , pouvant intéresser, au moins du point de vue histologique, d'autres organes en plus du foie (rein, moelle osseuse, intestin grêle, estomac).

. l'isolement de virus "lents" dans un nombre croissant de maladies humaines ou animales considérées jusqu'ici comme génétiques ou immunologiques, peut également laisser évoquer une telle étiologie dans l'hépatite chronique évolutive.

. Enfin, du point de vue expérimental, GOCKE (73) montre dans l'hépatite virale expérimentale du chien que l'infection virale chez les animaux partiellement immunisés produit des formes subaigües ou chroniques pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose - MARGOLIS (123) travaillant sur certains virus du rat, à tropisme hépatique au départ, souligne la possibilité de lésions hépatiques chroniques dues à la persistance de ces virus.

La découverte de l'antigène Australia et sa recherche systématique dans les hépatopathies chroniques évolutives a permis d'étudier plus précisément cette hypothèse.

II - La présence de l'antigène Australia dans les hépatopathies chroniques évolutives

La présence de l'antigène Australia dans les hépatopathies chroniques évolutives est, nous l'avons vu, diversement appréciée selon les statistiques (cf. tableau IX).

Certains auteurs (FOX 62, REINICKE 159) ne retrouvent jamais l'antigène Australia dans l'hépatite chronique évolutive, dans la grande majorité des cas de cirrhose cryptogénétique et dans la cirrhose biliaire primitive où il est toujours absent aussi pour HADZIYANNIS (81) et pour WRIGHT (211).

D'autres le notent plus ou moins fréquemment dans l'hépatite chronique évolutive et dans la cirrhose cryptogénétique (GATEAU 67, GITNICK 71, HUNTER 94, MATHEWS 124, SUTNICK 187, WRIGHT 211-212, ZUKERMAN 216) - KROHN (102), enfin, le signale dans 90 à 92 % des cirrhoses biliaires primitives.

D'autre part, le problème de la persistance de l'antigène Australia est également important. Ainsi, BLUMBERG (cité par NAUDIN 131) souligne une antigénémie persistante jusqu'à un an dans 6 hépatites chroniques évolutives sur les 9 cas testés.

Pour WRIGHT (211), l'antigène peut persister pendant des périodes allant de 1 mois à 3 ans. Mais la présence intermittente de l'antigène Australia rend cette appréciation souvent difficile.

III - Conception actuelle

La recherche de l'antigène Australia dans les hépatopathies chroniques évolutives paraît actuellement aboutir à la conception suivante (WRIGHT 210) :

. l'infection persistante par le ou les virus de l'hépatite peut être responsable à elle seule de l'évolution des hépatopathies chroniques vers la cirrhose. Les mécanismes immunologiques ne sont que secondaires et réagissent soit avec les antigènes viraux, soit avec les produits de la dégradation tissulaire due aux virus.

. la variabilité des résultats obtenus peut évoquer une répartition géographique particulière des virus de l'hépatite et des réactions de l'hôte infecté. Ainsi, l'antigène Australia serait responsable d'hépatopathies chroniques et de cirrhoses dans certaines régions d'Afrique ou d'Asie, où il est détecté avec une grande fréquence dans la population normale. La persistance des virus serait due à une altération des réponses immunologiques, favorisée par la malnutrition ou les infections parasitaires.

. d'autre part, l'étude des rapports de l'antigène Australia avec les anticorps circulants variés (et en particulier l'absence quasi constante de chevauchement entre les groupes de malades Au positifs et les groupes de malades présentant des anticorps anti-muscle lisse, des anticorps anti-mitochondrie ou des anticorps anti-nucléaires) paraît montrer nettement que certaines hépatopathies chroniques évolutives ont une étiologie différente, probablement auto-immune.

quatrième partie

L'EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE DE NOS CAS

Onze malades atteints d'hépatopathies chroniques évolutives ont été explorés sur le plan immunologique. L'étude a essentiellement porté sur les anomalies des immunoglobulines, la recherche des anticorps circulants et le dépistage de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant.

Quatrième partie

L'EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE DE NOS CAS

CHAPITRE I - MATERIEL ET METHODES

I - Immunoélectrophorèse

II - Dosage des immunoglobulines

III - Immunofluorescence

IV - Recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant

V - Autres techniques

CHAPITRE II - LES OBSERVATIONS

I - Les observations des malades présentant une hépatite chronique évolutive ou une cirrhose évolutive

II - Les observations des malades présentant une cirrhose biliaire primitive

CHAPITRE III - LES RESULTATS

I - Présentation analytique des résultats

II - Présentation synthétique des résultats

CHAPITRE IV - DISCUSSION

I - Discussion des résultats obtenus

II - Synthèse

Chapitre I

MATERIEL ET METHODES

I - Immunoélectrophorèse

La technique semi-micro-immunoélectrophorétique utilisée dérive de la méthode de GRABAR et WILLIAMS (1953-1955) et de SCHEIDEGGER (1955). On utilise des plaques de gélose de 120 x 240 x 2 mm. L'électrophorèse est pratiquée à la température du laboratoire et consiste à faire migrer simultanément un témoin sérum humain normal et le sérum du malade, avec un courant de 30 m A pendant 180 minutes. On ajoute ensuite le sérum anti-protéines plasmatiques (Laboratoires BEHRINGWERKE).

II - Dosage des immunoglobulines

Le dosage des immunoglobulines est réalisé selon la méthode de MANCINI (1965). On utilise les "immuno-plates" (Laboratoires HYLAND) dont la gélose contient les anticorps spécifiques anti Ig A, anti Ig G ou anti Ig M. Sur la même "immuno-plate ", on étudie le sérum pur et dilué au 1/2 et au 1/4, ainsi que les solutions de référence de l'immunoglobuline recherchée (Laboratoires HYLAND). Les "immuno-plates" révélant les Ig G sont incubées 4 heures à 37°C alors que les "immuno-plates" révélant les Ig A et les Ig M sont laissées 16 heures à la température du laboratoire. On mesure, à la loupe, le diamètre des anneaux de précipitation obtenus.

III - Immunofluorescence (NAIRN 1964)

A - APPAREILLAGE MICROSCOPIQUE

On utilise un microscope LEITZ Ortholux équipé pour la fluorescence, avec un condenseur à fond noir sec, un filtre d'émission BG12 et un filtre d'arrêt OG I.

B - ANTIGENES

Des coupes de tissus de 4µ d'épaisseur sont pratiquées dans un cryostat

à -25°C et :

- soit fixées à l'acétone à -25°C (coupes de foie de cobaye, et coupes de thyroïde humaine thyréotoxique),
- soit non fixées (coupes de musculeuse gastrique humaine, coupes de muqueuse du fundus gastrique humain, coupes de cortex rénal de singe, coupes de foie humain normal et coupes de foie pathologique obtenu par ponction-biopsie chez certains malades étudiés).

Toutes ces coupes sont conservées à -70°C pendant 2 semaines au plus.

C - MODE OPERATOIRE

1 TECHNIQUE A DEUX COUCHES OU IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

. Dans un premier temps, le sérum des malades utilisé à diverses dilutions est déposé sur les coupes de tissu et laissé :

- pendant 40 minutes à 37°C (coupes de foie de cobaye et coupes de thyroïde) ;
- pendant 30 minutes à la température du laboratoire (coupes des autres tissus).

Les lames sont alors lavées 15 minutes dans du sérum physiologique tamponné à pH 7.

. Dans un deuxième temps, on dépose sur les coupes des gammaglobulines de lapin anti-gammaglobulines humaines, marquées à l'isothiocyanate de fluorescéine (Institut Pasteur), diluées au 1/100 dans le sérum physiologique tamponné à pH 7.

Sur les coupes de musculeuse gastrique, de muqueuse gastrique et de foie humain, on utilise en parallèle une contre-coloration (THOMAS 1963 - 1966) où le conjugué fluorescent est dilué au 1/100 dans une solution de bleu d'EVANS (R.A.L., Kuhlman, Paris) au 1/10 000.

On laisse incuber les réactifs à la température du laboratoire pendant 30 minutes.

Les lames sont à nouveau lavées 15 minutes dans du sérum physiologique tamponné à pH 7, excepté les coupes de musculeuse gastrique où le lavage est prolongé pendant une heure.

Les lames sont ensuites montées avec de la glycérine tamponnée à pH 7.

Chaque réaction comporte deux témoins négatifs (un témoin sérum physiologique tamponné à pH 7 et un témoin sérum humain normal) et un témoin positif.

2. TECHNIQUE A UNE COUCHE

Elle consiste à déposer sur les coupes le conjugué fluorescent anti-gammaglobulines humaines (Institut Pasteur) ou les conjugués fluorescents spécifiques anti IgA, anti IgG, anti IgM (Laboratoires HYLAND), pendant 30 minutes à la température du laboratoire. Les coupes sont ensuite lavées et montées comme précédemment.

Cette technique n'a été utilisée que sur les coupes de foie pathologique.

IV - Recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant

Elle a été effectuée sur le sérum des malades étudiés dans ce travail par le Centre de Transfusion Sanguine, d'Hématologie et de Génétique humaine de Toulouse.

Deux techniques différentes ont été utilisées.

1. IMMUNODIFFUSION

Sur des lames de microscope, recouvertes de 3 ml de gélose, on réalise, au moyen d'un emporte-pièce, le dispositif d'Ouchterlony.

On dépose, dans les trous périphériques d'un diamètre de 5 mm, respectivement le sérum des malades ainsi qu'un sérum humain positif témoin.

Dans le cas de la recherche de l'antigène Australia, on dépose dans le trou central de 3 mm de diamètre un immun sérum commercial anti Au (si on emploie un immun sérum anti Au d'origine humaine, le trou a 5 mm de diamètre et, au besoin, il est rempli à nouveau).

Dans le cas de la recherche de l'anticorps, le trou central de 5 mm de diamètre reçoit l'antigène Au.

La distance entre les trous est de 8 mm dans tous les cas.

La lecture est effectuée après 36 heures d'incubation dans une chambre humide, à la température du laboratoire.

2. REACTION DE FIXATION DU COMPLEMENT

On effectue d'abord le titrage du complément (Laboratoires MERIEUX), en présence du système hémolytique.

La réaction elle-même comprend 3 séries de tubes :

- la première série juge le pouvoir anti-complémentaire du sérum
- la deuxième série permet le dépistage de l'antigène Au
- la troisième série permet le dépistage des anticorps anti Au.

Dans tous les tubes, on répartit une goutte de chaque dilution du sérum étudié (au préalable inactivé 30 minutes à 56°C).

On rajoute
- . 1 goutte de tampon de Lévine Meyer dans les tubes de la première série,
- . 1 goutte d'antigène Au dans les tubes de la deuxième série,
- . 1 goutte d'anticorps anti Au dans les tubes de la troisième série.

Enfin 3 gouttes de complément à 2 u 50% sont versées dans tous les tubes.

Ces tubes sont laissés 1 heure au bain-marie à 37°C. On ajoute alors 1 goutte d'hématies de mouton (Laboratoires MERIEUX) sensibilisées par le

sérum hémolytique au 1/1000 (Institut PASTEUR). On replace au bain-marie à 37° pendant 30 minutes. Après centrifugation à 1000 tours par minute, on lit le culot de centrifugation.

V - Autres techniques

Le bilan immunologique des malades étudiés a été complété par le relevé, sur les observations, des résultats des techniques suivantes, pratiquées par les Laboratoires de Biologie et d'Anatomo-pathologie des hôpitaux de Marseille (réactions sérologiques de la syphilis, test au latex, réaction de Waaler-Rose, recherche des cellules de Hargraves), par le Centre Départemental de Transfusion Sanguine des B.-du-Rhône (tests de Coombs) et par le département d'Allergologie du service du Professeur R. BERNARD (tests cutanés).

Chapitre II

LES OBSERVATIONS

Les observations ont été classées en deux groupes diagnostiques :

- les observations des malades présentant une hépatite chronique évolutive ou une cirrhose évolutive (5 observations numérotées de 1 à 5) ;
- les observations des malades présentant une cirrhose biliaire primitive (6 observations numérotées de 6 à 11).

Du point de vue biologique, seuls ont été relevés les résultats qui correspondent soit à une poussée évolutive ou à son décours immédiat, soit au moment où a été effectué le bilan immunologique.

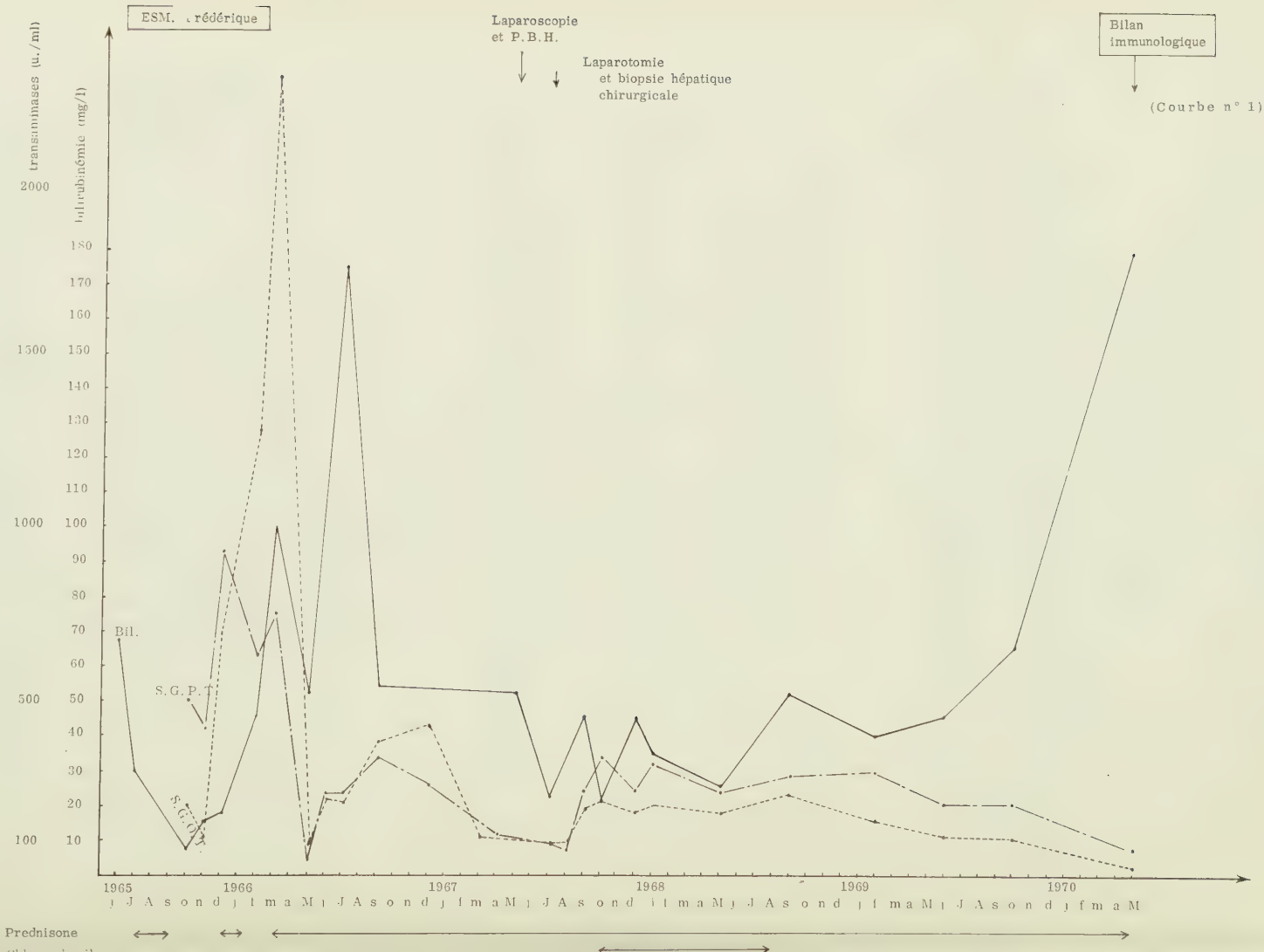
I - Les observations des malades présentant une hépatite chronique évolutive ou une cirrhose évolutive

A - OBSERVATION N° 1

1. SIGNES CLINIQUES (Cf courbe n° 1)

En juin 1965, Frédérique ESM., âgée de 6 ans, présente son premier épisode ictérique : l'ictère est important d'emblée et met 3 mois pour disparaître malgré un traitement par la Prednisone (7,5 mg/jour). Les tests biologiques demeurent cependant très perturbés. Après 2 nouvelles poussées ictériques (l'une en décembre 1965, l'autre en janvier 1966), mal contrôlée par la reprise de la prednisone, l'enfant est hospitalisée le 10 mars 1966 dans le service du Professeur BERNARD. Il existe à l'entrée un ictère franc; il n'y a ni hépatomégalie, ni splénomégalie. La corticothérapie est reprise le 15 mars (40 mg/jour, diminuée rapidement à 30, puis à 20 mg) et entraîne la régression de l'ictère ; elle sera d'ailleurs maintenue jusqu'à l'issue fatale en mai 1970.

Au cours de l'année 1966, le subictère persiste (avec parfois des poussées ictériques nettes). Surtout, on note une hépatomégalie (le foie déborde de 4 cm le rebord costal), puis une splénomégalie modérée. La corticothérapie est progressivement diminuée et maintenue à 10 mg tous les 2 jours, en décembre.


ESM. Frédérique
Laparoscopie
et P.B.H.
Laparotomie
et biopsie hépatique
chirurgicale
Bilan
immunologique
(Courbe n° 1)
transaminases (u./ml)
bilirubinémie (mg/l)
2000
1500
1000
500
100
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Bil.
S.G.P.T.
S.G.O.T.
1965
1966
1967
1968
1969
1970
j J A s o n d j f m a M j J A s o n d j f m a M j J A s o n d j f m a M j J A s o n d j f m a M j J A s o n d j f m a M
Prednisone

Le 15 mai 1967, l'enfant est rehospitalisée. La laparoscopie révèle un foie augmenté de volume, dont le bord antérieur est effilé et dur "en carte de visite" ; la surface hépatique est très discrètement vallonnée au niveau des deux lobes, sans nodules véritables ; la consistance est très dure. La rate est très largement visible ; le reste de l'examen est normal (Pr. DELMONT). Une ponction biopsie hépatique est réalisée lors de l'examen et ne ramène qu'un petit fragment qui n'apporte que des renseignements restreints. Le 25 juillet 1967, le Pr. M. CARCASSONNE pratique une laparotomie à visée diagnostique et thérapeutique avec neurectomie péri artère hépatique, et biopsie hépatique chirurgicale. L'enfant quitte le service en septembre.

La persistance d'importantes perturbations biologiques hépatiques fait associer à la prednisone, d'octobre 1967 à août 1968, 3 mg/jour de Chlorambucil. L'effet sur le volume du foie et de la rate est net, mais disparaît à l'arrêt de l'antimitotique.

L'état clinique et biologique demeure stationnaire en 1968 et en 1969. Le 9 mai 1970, la survenue d'un épisode fébrile précède l'apparition d'un syndrome hémorragique grave clinique et biologique, résistant à la corticothérapie orale, puis intra veineuse ; un coma hépatique s'installe et l'enfant meurt le 23 mai 1970.

2. SIGNES BIOLOGIQUES

	Juillet 1965	Mars 1966	Juillet 1966	Juillet 1967	Septembr. 1968	Juin 1969	Mai 1970
Globules rouges	4 200 000	3 850 000		3 400 000	3 800 000		4 100 000
Globules blancs	9 100	5 900		7 600	6 800		1 400
Plaquettes							20 000
V.S. (1ère heure 2ème heure)	72-94	97-113	48-90	80-104			
Protidémie (g/l)		100	86	98	84	75	66
Electrophorèse . Albumine . globulines		30 % 40 %	30 % 40 %	11 % 30 %	32,5 % 59 %	28 % 57 %	39 % 10 %
Mac Lagan (u.V)	143	13	26	26			
Hanger	+	+++	++	++			
Bilirubinémie totale (mg/l)	30	100	171	22,5	52	16	180
Phosphatases alcalines (u.B)		0.10	7	13			
Cholestérol T/E. (g/l)	1,40	1,50/0,50	1,15 0,50	1,10/0,50			1,38/0,90
Taux de Prothrombine (%)		60	73	75			37
S.G.O.T.		2 300	210	90	221	117	30
S.G.P.T.		750	230	86	280	206	74
B.S.P. (% à 15 et 45 min.)	52-25	100-93	42-32				

3. SIGNES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

a) - LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : MAI 1967

La biopsie est constituée en majeure partie par du sang ; on trouve par place quelques hépatocytes isolés ou disposés en travées ; leur morphologie est normale. L'architecture de la glande n'a pu être étudiée sur ce fragment dépourvu d'espace porte.

b) - LA BIOPSIE HEPATIQUE CHIRURGICALE : JUILLET 1967 (cf. planche photographique n°1)

Le fragment de parenchyme hépatique présente des lésions inflammatoires de caractère exceptionnel. Les infiltrats cellulaires, à prédominance lymphocytaire, comportant une participation de plasmocytes et de quelques éléments mononucléolés éosinophiles, intéressent non seulement les espaces portes où ils sont d'une densité extrême mais encore le parenchyme hépatique ; ils dilacèrent les travées et désorganisent la structure lobulaire du foie.

Les hépatocytes présentent des signes de souffrance très prononcés : atrophie ou hypertrophie cellulaire ; les noyaux cellulaires possèdent souvent plusieurs nucléoles éosinophiles ; il ne semble pas s'agir d'inclusions virales. Une trame de tissu collagénisé se développe anarchiquement dans le parenchyme, isolant des cellules ou des groupes de cellules.

Les hépatocytes ont alors tendance à se grouper en acini avec, par place, une lumière centrale apparente (aspect involutif, rétrograde).
La tendance à la nécrose est peu apparente ; on notera quelques dépôts biliaires intra et extra cellulaires.

Au total : hépatite subaigüe évolutive, cirrhogène, atteignant un degré d'intensité extrêmement prononcée, comportant un pronostic très réservé quant à la possibilité d'une résolution sans séquelle (Dr. BERARD).

B - OBSERVATION N° 2

1. SIGNES CLINIQUES (Cf courbe n° 2)

M. ABD. aurait présenté en 1960 une hépatite aigüe ictérigène. Il a alors 26 ans. On ne note chez lui aucun antécédent particulier (pas d'éthylisme). Il est hospitalisé en 1962 à Lyon, dans le service du Professeur VACHON pour la persistance d'un ictère qui dure depuis un an environ ; le diagnostic de cirrhose post-hépatitique évolutive est porté. Devant cette évolution prolongée, accompagnée d'une diminution des plaquettes sanguines, le malade est opéré en juin 1962 dans le service du Professeur MALLET-GUY. L'intervention consiste en une splénectomie et une neurectomie péri artère hépatique ; on remarque un gros foie cirrhotique sans hypertension portale ; les voies biliaires sont normales à la radiomanométrie per opératoire.

On pratique, enfin, une biopsie hépatique chirurgicale.

L'ictère disparait rapidement.

Le 28 janvier 1964, M. ABD. est hospitalisé dans le service du Professeur SARLES pour un subictère apparu récemment, sans fièvre mais accompagné d'un syndrome douloureux de l'épigastre et de l'hypochondre droit.

Le foie déborde de 4 à 5 travers de doigt le rebord costal ; il est dur et non douloureux. On ne note ni ascite, ni oedèmes des membres inférieurs, ni circulation collatérale.

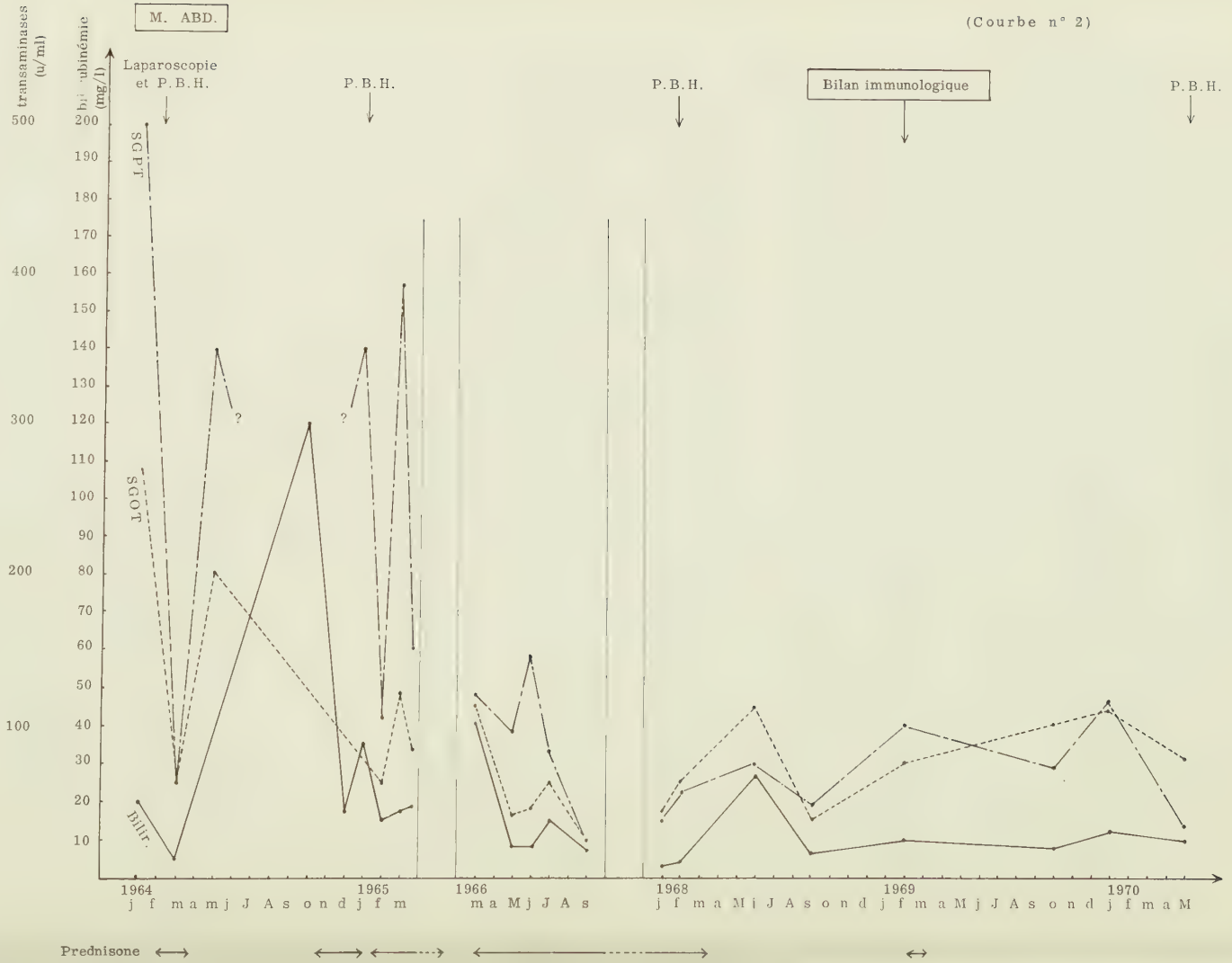
La laparoscopie pratiquée le 10 février 1964, est rendue difficile du fait de nombreuses adhérences post opératoires autour du foie, dont la surface est, de plus, cachée par l'épiploon. On peut voir néanmoins une partie du lobe droit qui présente une coloration pâle et un aspect macronodulaire caractéristique d'une cirrhose post nécrotique. On effectue une ponction biopsie hépatique. Le malade est mis sous prednisone (30 mg, puis 20 mg/jour).

Le 24 octobre 1964, une rechute importante de l'ictère avec apparition d'un prurit intense oblige à une nouvelle hospitalisation dans le même service. Une ponction biopsie hépatique est pratiquée ; la corticothérapie est reprise (30 mg/jour) et entraîne une régression spectaculaire de l'ictère.

Deux nouvelles rechutes ictériques nécessitent la rehospitalisation le 25 janvier et le 14 mars 1966, chaque fois après l'arrêt de la corticothérapie. Le prurit accompagne la dernière poussée ictérique et va persister malgré la régression de cette dernière.

Une nouvelle ponction biopsie hépatique est pratiquée le 8 février 1968. Le malade, enfin, est rehospitalisé une 6ème fois le 21 février 1969 pour un prurit généralisé important. Les corticoïdes sont arrêtés depuis 1 an ; leur reprise pendant quelques semaines fait disparaître le prurit.

Une dernière ponction biopsie est réalisée le 21 mai 1970. Le malade va bien. L'hépatomégalie a un peu régressé ; le bord inférieur est tranchant ; la consistance est ferme. Le transit oeso gastro duodénal et la cholécystographie par voie orale pratiqués en 1964 et en 1965 sont normaux. La scintigraphie de 1966 montre une fixation hépatique très hétérogène de l'or colloïdal radioactif.


M. ABD.
(Courbe n° 2)
transaminases (u/ml)
bilirubinémie (mg/l)
Laparoscopie et P.B.H.
P.B.H.
P.B.H.
Bilan immunologique
P.B.H.
SGPT
SGOT
Bilir.
500
400
300
200
100
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
1964
1965
1966
1968
1969
1970
j f m a m j J A S o n d j f m
m a M j J A s
j f m a M j J A S o n d j f m a M j J A S o n d j f m a M
Prednisone

2. SIGNES BIOLOGIQUES

	Janvier 1964	Octobre 1964	Mars 1966	Février 1968	Février 1969	Mai 1970
Globules rouges	3 900 000					
Globules blancs	7 800					
Plaquettes	372 000					
V.S. (1ère heure 2ème heure)	118-121	32-68	74-110	20-12	38-62	38-70
Protidémie (g/l)	89	69	79	69	87	87
Electrophorèse . Albumine . globulines	33 % 48,5 %	33 38	43 % 28 %	41 % 25 %	50 % 24 %	41 % 27 %
Mac Lagan (u.V.)	18,83					
Bilirubinémie totale (mg/l)	9	120	40	4	10	10
Phosphatases alcalines (u. K.)			8,48	5,5	5	
Cholestérol T./E. (g/l)	1,70 0,86	1,80 0,77	2,02/0,88	2,22/1,80	2,26/1,62	2/1,22
Taux de Prothrombine (%)	95	61	100	65	80	93
S.G.O.T.	270		110	61	75	81
S.G.P.T.	500		119	59	101	28
B.S.P. (% à 15 et 45 min.)	50-15			57-35	88-42	57-19

3. SIGNES ANATOMO PATHOLOGIQUES

a) - LA BIOPSIE HEPATIQUE CHIRURGICALE : JUIN 1962

Le fragment examiné comporte une sclérose inflammatoire portale avec tendance au caractère annulaire et irradiation de la sclérose dans les lobules. L'inflammation est constituée de cellules mononucléées, de lymphocytes, de monocytes et de très rares polynucléaires. Au niveau des travées hépatiques, on constate une légère hyperplasie réactionnelle, mais il n'y a pas de stéatose ni de lésions dégénératives.

L'aspect est celui d'une cirrhose post hépatitique, de type cholangitique et réalisant par places l'aspect de la cirrhose de MOSSE - MARCHAND - MALLORY (Professeur FEROLDI).

b) - LA 1ère PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : FEVRIER 1964

Le fragment examiné est de dimensions moyennes. Il montre un tissu hépatique remanié par une sclérose à disposition annulaire.

Cette sclérose est de type fibro-collagénique, englobant des cellules inflammatoires mononucléées dispersées et de rares pseudo canalicules biliaires. Le parenchyme hépatique reste représenté par des flots volumineux. Les travées y sont peu ordonnées et il existe des altérations prononcées de la morphologie cellulaire avec anisocaryose très importante, aspect de vacuolisation

nucléaire, rarement de stéatose. On ne note aucune surcharge pigmentaire appréciable.

Il s'agit donc d'une cirrhose active, avec "piece-meal" nécrose d'intensité moyenne. Une telle cirrhose peut être d'origine post hépatitique.

c) - LA 2ème PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : OCTOBRE 1964

La ponction a ramené plusieurs fragments, dont certains sont assez volumineux. Ils sont le siège de lésions parenchymateuses, avec anisocaryose considérable, présence de cellules à cytoplasme vacuolisé ou ballonisé ; la surcharge biliaire des hépatocytes est minime et on ne trouve pas de thrombi biliaires. Le dessin des travées hépatiques est peu apparent, parfois manifestement désorganisé. Les espaces portes sont élargis et infiltrés de cellules inflammatoires mononucléées. Il s'en détache des bandes conjonctives encore peu organisées, infiltrées de cellules inflammatoires, qui ébauchent un morcellement du tissu noble.

Il s'agit donc de lésions précirrhotiques dont l'origine post hépatitique est histologiquement très vraisemblable, sans apparence de cholestase nette.

d) - LA 3ème PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : FEVRIER 1968

Les fragments prélevés sont de taille réduite et dissociés. Il est difficile de ce fait d'interpréter valablement les images observées qui ne permettent pas de conclure à une cirrhose. L'agencement des travées de Remack paraît normal ; il existe un certain degré d'hyperplasie kupfférienne ; les hépatocytes ne comportent pas d'altérations dégénératives majeures. On voit en un seul point une lame conjonctive paraportale, apparemment épaissie et englobant des cellules hépatiques isolées, pouvant être en voie de dédifférenciation (Professeur PAYAN).

e) - LA 4ème PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : MAI 1970

Le fragment est de taille réduite. Il montre une image de cirrhose en présence de nombreux pseudo ou néo-canalicules biliaires dans une lame fibreuse épaissie, riche en collagène, une réaction mononucléée discrète en contact de certains champs.

Les lobules adjacents ne comportent pas d'altération dégénérative majeure des hépatocytes.

Il n'y a pas d'image pathognomonique d'une hépatite chronique évolutive (Professeur PAYAN).

C - OBSERVATION N° 3

1. SIGNES CLINIQUES (Cf courbe n° 3)

Mlle MAT. est hospitalisée dans le service du Professeur H. MONGES le 18 mai 1967 ; elle est âgée à cette date de 47 ans.

Elle présente depuis 1963 des angiomes stellaires au niveau des mains et du visage et un bilan biologique pratiqué en décembre 1966 a montré des tests de floculation très perturbés (Mac Lagan à 80° V). Il n'existe pas d'antécédents particuliers sauf une hystérectomie pour fibrome et une lithiase

rénale oxalique. On ne note à l'entrée aucune symptomatologie fonctionnelle en dehors d'une dyspepsie banale et de quelques gingivorragies.

A l'examen, cependant, le foie déborde d'un travers de doigt ; la rate est percutable et il existe un subictère.

La laparoscopie, pratiquée par le Professeur DELMONT qui suit la malade, montre un foie nodulaire très dur, une volumineuse splénomégalie et des signes manifestes d'hypertension portale, évoquant une cirrhose post nécrotique. La ponction biopsie hépatique est contrindiquée par les troubles de la coagulation.

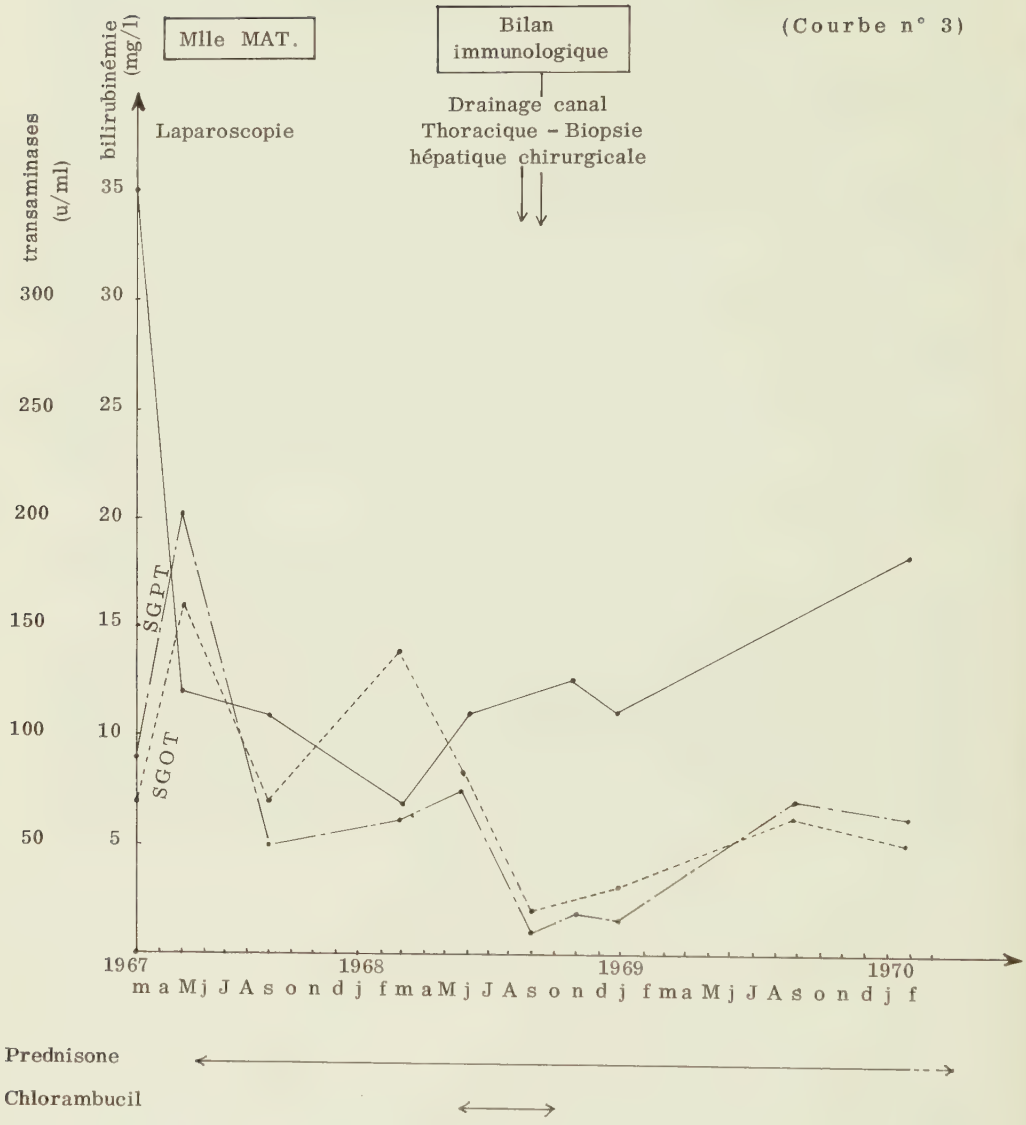
La cholécystographie orale est normale.

La malade est mise sous corticothérapie et quitte le service le 1er juin 1967.

Elle est suivie régulièrement en consultation par le Professeur DELMONT pendant l'année 1967 et l'année 1968. Elle va bien ; son foie est cependant toujours augmenté de volume et dur et la rate devient palpable ; les troubles biologiques persistent.

En juin 1968, le chorambucil (3 comprimés, puis 2 comprimés par jour) est associé à la cortisone ; il faut cependant l'arrêter en octobre devant la constitution d'une pancytopénie. La corticothérapie est cependant poursuivie à la dose de 15 mg/jour.

Elle est rehospitalisée le 28 janvier 1969 pour un nouveau bilan et une dérivation du canal thoracique par fistule externe dans la perspective d'un traitement par le sérum anti lymphocytaire. L'intervention est pratiquée par le Professeur DALMAS, le 30 janvier 1969, qui réalise aussi une biopsie hépatique chirurgicale. Depuis cette date, la malade continue la corticothérapie à faibles doses (10-15 mg/jour) ; son état est assez bon en dehors d'ecchymoses très faciles et d'un subictère variable.


Mlle MAT.
Bilan immunologique
(Courbe n° 3)
bilirubinémie (mg/l)
transaminases (u/ml)
Laparoscopie
Drainage canal Thoracique - Biopsie hépatique chirurgicale
35
30
25
20
15
10
5
300
250
200
150
100
50
SGPT
SGOT
1967
1968
1969
1970
m a M j J A s o n d j f m a M j J A s o n d j f m a M j J A s o n d j f
Prednisone
Chlorambucil

2. SIGNES BIOLOGIQUES

	Mai 1967	Septembr 1967	Juin 1968	Janvier 1969	Février 1970
Globules rouges	3 700 000	3 600 000	3 660 000	3 800 000	3 800 000
Globules blancs	5 100	4 100	4 000	1 500	5 000
Plaquettes	250 000	118 000	110 000	46 000	
V.S. (1ère heure 2ème heure)	128-130	104-124	88-116	55-93	32-64
Protidémie (g/l)	64	75		56	78
Electrophorèse . Albumine . globulines	42 % 28 %	47 % 31 %		48 % 23 %	56 % 20
Mac Lagan (u.V.)	95	54	13,3	14	
Hanger					
Bilirubinémie totale (mg/l)	12	11	11	11	18
Phosphatases alcalines	9,5 (uB)	3,7 (u.)	3,44 (u.)	6,5 (uB)	
Cholestérol T./E. (g/l)	2/1,30	1,87/1,15	2,06/	1,60/1	
Taux de Prothrombine (%)	60	65	52	78	62
S.G.O.T.	160	70	38	30	52
S.G.P.T.	200	50	47	11	62
B.S.P. (% à 15 et 45 min.)		21-5	4 7-5	72-56	

3. SIGNES ANATOMO PATHOLOGIQUES

La biopsie hépatique de janvier 1969 montre les éléments typiques d'une cirrhose post nécrotique active. On note la présence d'une "piece-meal" nécrose dans un foyer (Laboratoire du Professeur LAFFARGUE).

D - OBSERVATION N° 4

1. SIGNES CLINIQUES (Cf courbe n° 4)

L'enfant MIL. Josiane, âgée alors de 12 ans, présente en juin 1965 un ictère de type hépatitique avec élévation modérée des transaminases et nette positivité des tests de floculation. Une anémie à 3 300 000 G.R. est notée.

La persistance de l'ictère en septembre nécessite une 1ère hospitalisation dans le service du Professeur BERNARD où la malade allait être suivie par le Professeur GIRAUD. A l'entrée, le foie déborde de 8 cm le rebord

costal tandis que la rate est palpable sur 2 cm. Le bilan biologique est très perturbé et, devant la progression de l'hépatomégalie et de la splénomégalie et la prolongation de l'ictère, la corticothérapie est instituée (40 mg de Prednisone/jour) le 9 novembre 1965. Elle fait rapidement disparaître l'ictère et améliore nettement les signes biologiques et fait régresser le volume du foie et de la rate. Elle est maintenue jusqu'en décembre.

En avril 1966, l'ictère réapparaît, l'hépatosplénomégalie se réaffirme, le bilan biologique est très nettement altéré. La corticothérapie est alors reprise (40 mg/jour de Prednisone, progressivement diminuée ensuite). Ses effets cliniques et biologiques sont à nouveau remarquables ; elle est suspendue le 4 août devant des signes nets d'hypercortisolisme.

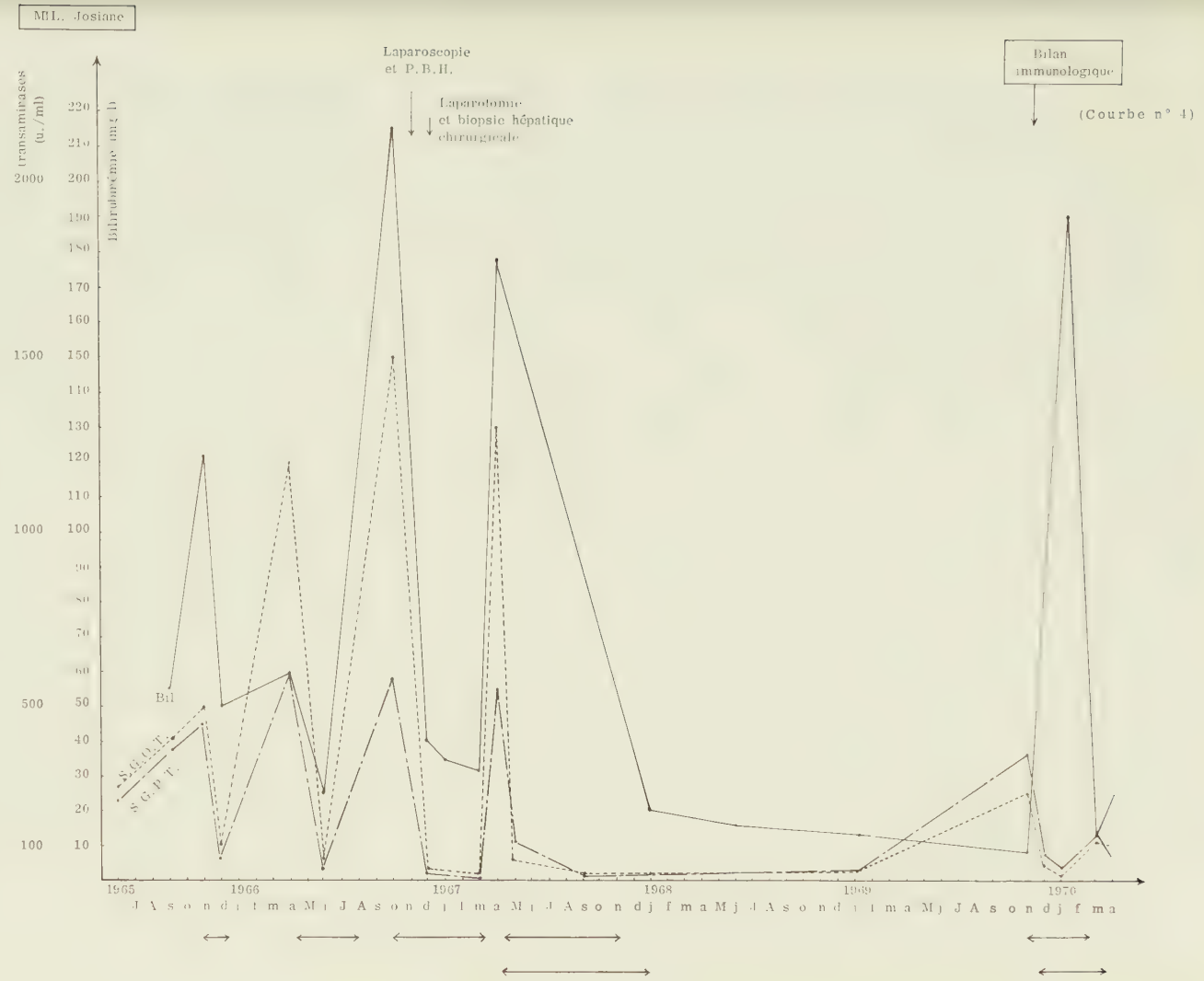
Fin septembre 1966, une nouvelle poussée se manifeste, semblable à la précédente. De nouveau, elle est améliorée par la prednisone. La laparoscopie pratiquée le 24 novembre par le Professeur DELMONT montre un foie multinodulaire, typiquement cirrhotique. La ponction biopsie hépatique sous le contrôle de la vue est insuffisante. Mais la biopsie chirurgicale effectuée par le Professeur M. CARCASSONNE le 16 décembre 1966, à l'occasion de la neurectomie péri artère hépatique, confirme le diagnostic, d'ailleurs évident macroscopiquement.

La corticothérapie est progressivement diminuée, puis arrêtée en mars 1967 mais une rechute survient en avril, obligeant à la reprendre (20 mg/jour) et à l'associer au chlorambucil (10 mg/jour). La prednisone est arrêtée le 13 novembre 1967 et le chlorambucil le 10 janvier 1968. Une rémission totale, mise à part une discrète splénomégalie, se manifeste alors et persiste jusqu'en novembre 1969, sans traitement immuno-suppresseur.

A cette date, une nouvelle poussée survient (ictère, splénomégalie importante, élévation des transaminases et des gammaglobulines).

On reprend l'association prednisone (50 mg/jour) - chlorambucil (8 mg/jour) - l'amélioration est nette mais incomplète : en mars 1970, persistance d'un subictère, d'une hépatomégalie discrète et de la splénomégalie. Le bilan biologique montre surtout une coagulation sanguine très perturbée.

Depuis cette date Josiane MIL. est suivie régulièrement en consultation : son état général est bon. Cependant l'existence d'une anémie hypochrome chronique (obligeant à de petites transfusions répétées), la constance des perturbations biologiques hépatiques et des troubles importants de la coagulation, continuent de poser un problème thérapeutique : l'azathioprine est actuellement instaurée depuis le 6 janvier 1971 à la dose de 1 comprimé/jour, en attendant de refaire un bilan anatomopathologique et de pratiquer éventuellement un traitement par le sérum antilymphocytaire.


Mlle. Josiane
Laparoscopie
et P.B.H.
Laparotomie
et biopsie hépatique
chirurgicale
Bilan
immunologique
(Courbe n° 4)
Transaminases (u./ml)
Bilirubinémie (mg %)
Bil
S.G.O.T.
S.G.P.T.
1965
1966
1967
1968
1969
1970

2. SIGNES BIOLOGIQUES

	Septembr 1965	Avril 1966	Octobre 1966	Avril 1967	Novembre 1969	Janvier 1970	Mars 1971
Globules rouges	3 350 000	5 400 000	4 900 000		5 600 000	4 100 000	4 000 000
Globules blancs	6 500	5 400	4 300		3 500	8 400	4 200
Plaquettes		130 000	100 000			52 000	
V.S. (1ère heure 2ème heure)	59-102	12-32	24-67		4-14		3-6
Protidémie (g/l)	80		73		62	76	65,6
Electrophorèse . Albumine . γglobulines	 32 % 50 %	 45 %	 37 % 34 %	 40 % 32 %	 48 % 29 %	 52 % 20 %	 44,3 % 30,9 %
Mac Lagan (u.V.)	48		23	19	4	24	
Hanger	++	+++	+++	+	++	---	
Bilirubinémie totale (mg/l)	56	60	216	178	8	190	
Cholestérol T./E. (g/l)	1,20/0,65	1,15/0,50	1,20/0,30	0,95	0,80/0,40	2,20/1,35	
Taux de Prothrombine (%)	25	44	52	75	95	62	55
S.G.O.T.	400	1 200	1 500	1 300	250	17	
S.G.P.T.	370	600	580	550	360	25	
B.S.P. (% à 15 et 45 min.)		21-11		46-42			

3. SIGNES ANATOMO PATHOLOGIQUES

a) - LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : NOVEMBRE 1966

Sur nos préparations les hépacocytes de structure normale ont un cytoplasme clair ou finement granuleux acidophile. Ils ne présentent pas de surcharge graisseuse. On n'observe pas de réaction inflammatoire, ni de sclérose dans les espaces centro ou péri-lobulaires ; on note seulement quelques pigments biliaires dans certains hépatocytes.

Conclusion : lésions dégénératives mineures d'hépatite. Cet examen biopsique est peu en faveur du diagnostic d'hépatite cirrhogène (Laboratoire du Professeur LAFFARGUE).

b) - LA BIOPSIE CHIRURGICALE : DECEMBRE 1966

Cirrhose annulaire étendue à tout le prélèvement. Epaississement important avec infiltrats lymphocytaires denses dans les espaces portes ; cirrhose pénicillée intra-lobulaire. Les hépatocytes sont parfois clarifiés mais sans que l'on puisse trouver aux colorations ordinaires, ni vacuolisation, ni pigmentation biliaire particulière. Pas de foyers de nécrose.

Conclusion : cirrhose de type annulaire inactive (Laboratoire du Professeur LAFFARGUE).

E - OBSERVATIONS N° 5

1. SIGNES CLINIQUES (Cf courbe n° 5)

Mme IRA., âgée de 40 ans, présente fin février 1968 un épisode "bronchitique" traité par les cyclines, immédiatement suivi d'un ictère de type hépatitique, intense, avec un prurit très marqué et un syndrome hémorragique (épistaxis, gingivorragies). La corticothérapie, instaurée au début avril (30 mg/jour de prednisone), entraîne une amélioration rapide, mais devant la persistance du subictère et du prurit, la malade est hospitalisée dans le service du Professeur SARLES le 19 mai 1968.

L'examen montre un subictère, une splénomégalie marquée, une discrète hépatomégalie, ferme et non douloureuse. L'étude des antécédents révèle un ictère à l'âge de 20 ans, l'absence d'éthylisme, mais surtout une tuberculose pulmonaire apparue en 1961. En avril 1963, alors que la malade poursuit le traitement antituberculeux (P.A.S., streptomycine, Rimifon, Trécator, Kanamycine), est apparu un subictère avec élévation nette des transaminases et positivité des tests de floculation. Les troubles biologiques hépatiques ont persisté jusqu'en mars 1966, puis ont régressé.

La laparoscopie, pratiquée le 28 mai 1968, montre un foie macronodulaire, clair et très dur, une splénomégalie et des signes modérés d'hypertension portale, en faveur d'une cirrhose post nécrotique. La ponction biopsie hépatique, effectuée en même temps, confirme le diagnostic. La malade est traitée par la prednisone (30 mg, puis 20 mg/jour) qui l'améliore; elle quitte le service le 22 juin 1968 avec ce traitement qu'elle réduira progressivement et cessera en septembre.

Mme IRA. est rehospitalisée le 31 décembre 1969 à cause de l'apparition récente d'une ascite et d'oedèmes des membres inférieurs, accompagnés d'un subictère fébrile.

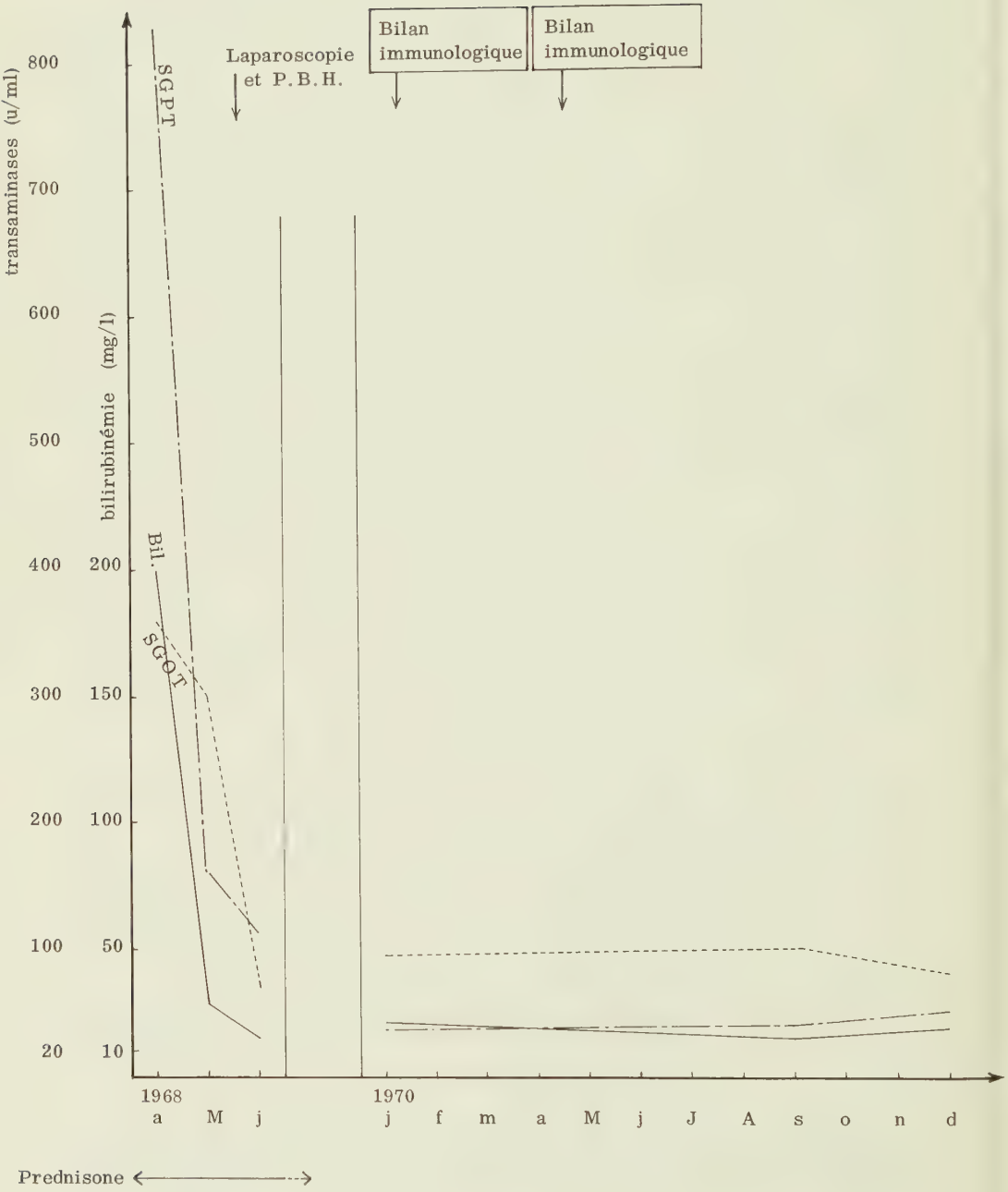
La scintigraphie hépatique montre une fixation hépatique de l'or colloïdal peu homogène mais sans lacunes ; on note également une fixation splénique et rachidienne.

Les antibiotiques, le régime désodé et les ponctions répétées améliorent le syndrome oedémato-ascitique.

Une nouvelle décompensation hépatique avec ictère fébrile, ascite et signes de pré-coma entraîne, le 20 février 1970, une rehospitalisation de la malade qui est confiée le 24 février au service du Professeur GAUTHIER. L'évolution est rapidement favorable.

Depuis cette date, la malade est suivie régulièrement par le Professeur SARLES : malgré des poussées d'ascite discrètes, facilement jugulées par les diurétiques, et un subictère intermittent, l'état général demeure assez bon.

Mme IRA. (Courbe n° 5)



2. SIGNES BIOLOGIQUES

	Avril 1968	Juin 1968	Janvier 1970	Septembr 1970
Globules rouges	3 400 000	4 000 000	4 000 000	
Globules blancs	4 600	9 800	5 200	
V.S. (1ère heure-2ème heure)	112-126	34-70	110-116	
Protidémie (g/l)	79	61	74	66
Electrophorèse . Albumine . γ globulines	 32 % 53 %	 34 % 43 %		 42 % 43 %
Mac Lagan (u.V.)	30			
Hanger	+++			
Bilirubinémie totale (mg/l)	200	13	21	15
Phosphatases alcalines (u.Σ.)			4,7	
Cholestérol T./E. (g/l)	2,08		1,55/0,65	1,66/0,68
Taux de Prothrombine (%)	40	48	66	79
S.G.O.T.	360	52	95	100
S.G.P.T.	830	79	39	40
B.S.P. (% à 14 et 45 min.)		75-48,5	100-74	

3. SIGNES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : JUIN 1968

Les fragments très morcelés permettent cependant d'objectiver les éléments de la cirrhose : accentuation fibreuse des plans conjonctifs, morcelant le parenchyme ; remaniements des lobules et de l'agencement des travées de Remarck, images de binucléation au sein de ces travées, en l'absence d'altérations dégénératives à leur niveau ; isolement et dissociation de certains hépatocytes dans la fibrose ; réaction mésenchymateuse kupfférienne.

Ces images peuvent être en relation avec une cirrhose post nécrotique (Professeur PAYAN).

II - Les observations des malades présentant une cirrhose biliaire primitive

A - OBSERVATION N° 6

1. SIGNES CLINIQUES

Mme VER. est hospitalisée le 12 février 1963 - elle a alors 39 ans - dans le service du Professeur AUDIER où elle est suivie par le Professeur DELMONT, pour un prurit persistant et isolé, sans ictère ni hépatosplénomégalie. Ce prurit est apparu en 1960, au cours de sa 1ère grossesse (vers le 4ème mois). Intense, entraînant l'insomnie, il diminue après l'accouchement mais il ne disparait pas complètement. Il s'aggrave nettement lors de la 2ème grossesse, qui, en août 1962, est suivie d'un accouchement prématuré et difficile à 7 mois et demi. Le prurit reste très intense et est associé à une asthénie importante. La malade, ne pouvant reprendre son travail, est soumise, le 25 janvier 1963, à une expertise médicale par le Professeur C. MATTEI qui la confie alors au Professeur DELMONT.

Mme VER. est rehospitalisée le 9 octobre 1963 devant la persistance du prurit (provoquant l'insomnie et de nombreuses lésions de grattage) et de l'asthénie. Le foie déborde maintenant de 3 cm le rebord costal ; la rate est devenue percutable et on note un subictère. La laparoscopie montre un gros foie et une vésicule d'aspect normal ; la splénomégalie est importante. La 1ère ponction biopsie hépatique est pratiquée.

Le diagnostic de cirrhose biliaire primitive est porté en janvier 1964 par le Professeur DELMONT devant l'association de l'ictère, du prurit, du syndrome biologique cholestatique, et de l'absence d'obstacle sur les voies biliaires extra hépatiques.

La corticothérapie est alors décidée et a une action favorable sur le prurit. La malade est suivie régulièrement en consultation ; son état général est bon mais le prurit persiste malgré les corticoïdes. Une nouvelle ponction biopsie hépatique en septembre 1964 ne montre aucune modification par rapport à octobre 1963.

Le tableau clinique demeure à peu près inchangé au cours des années 1965 et 1966.

En avril 1967, la malade est hospitalisée dans le service du Professeur H. MONGES pour un bilan. L'asthénie est légère ; le prurit, surtout nocturne, est souvent présent. Le foie et la rate sont dans leurs limites. Une nouvelle laparoscopie montre un foie ferme, augmenté de volume, de coloration brun pâle, de surface discrètement nodulaire au niveau du lobe gauche. Il n'y a aucun signe de cholestase. La cholestyramine entraîne progressivement une amélioration du prurit. Une castration radiothérapique est, de plus, effectuée, devant l'existence d'un fibrome utérin.

En septembre 1968, une nouvelle hospitalisation dans le service du Professeur H. MONGES, est motivée par l'apparition d'une diarrhée sanglante.

La rectoscopie découvre un petit épithélioma sigmoïdien qui est opéré le 4 janvier 1969 par le Professeur GRISOLI. Une biopsie hépatique chirurgicale est faite dans le même temps.

La malade est revue en consultation en juin 1969 ; le foie a légèrement augmenté de volume et paraît plus ferme. A la scintigraphie, l'hépatosplénomégalie est très importante.

La malade entre à nouveau dans le service en septembre 1969. Le prurit est discret ; il existe un subictère conjonctival.

Un traitement immuno-dépresseur par le sérum antilymphocytaire (Institut MERIEUX) est effectué entre le 6 et le 24 septembre. La dose de 5 ml par jour par voie intramusculaire doit être réduite à 2,5 ml tous les 2 jours en raison de signes d'intolérance (fièvre, douleur, érythème aux points d'injection, choc sérique immédiatement après la dernière injection) qui se manifestent malgré la corticothérapie associée (15 mg de prednisone/jour). La dose totale est de 35 ml.

Depuis cette date, Mme VER. est régulièrement suivie en consultation. Son état général est bon. Le prurit et l'hépatomégalie ont nettement régressé.

2. SIGNES BIOLOGIQUES

Le bilan immunologique a été pratiqué en septembre 1969 (avant et après S.A.L.) et en 1970.

	Octobre 1963	Septembr. 1964	Avril 1967	Septembr. 1968	Septembr. 1969 (avant S.A.L.)	Septembr. 1969 (après S.A.L.)	Janvier 1970
Globules rouges			4 000 000		4 400 000	2 600 000	4 000 000
Globules blancs			4 800		3 400 (dont 46% de lymphos)	5 500 (dont 16% de lymphos)	4 000
Plaquettes					82 000	148 000	150 000
V.S. (1ère heure 2ème heure)		115-126	51-90	50-90	57-93	116-121	105-117
Protidémie (g/l)			76,5	58	84		64
Electrophorèse : albumine / globulines			46 % 24 %	57 % 21 %	49 % 28 %	39 % 30 %	43 % 25 %
Bilirubinémie T. (mg/l)	28	50	18,5	10	13	9	12
Phosphatases alcalines (u. Bou u. .)	15		12	9	15	18	12,8
Cholestérol T./E. (g/l)	3,35	4,85	1,40/0,70	1,90/1	2,50/1,70	2,50/1,70	3,05/2,51
Lipidémie (g/l)		8	9,20		10,95	9,80	
Triglycéridémie (mg/100 ml)					162		142
Taux de Prothrombine (%)			100	96	100	95	
S.G.O T.			23	33	55	30	44
S.G.P.T.			12	23	50	16	50
B.S.P. (% à 15 et 45 min.)			14-10	56-35			31-20

3. SIGNES ANATOMO PATHOLOGIQUES

a) - PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : OCTOBRE 1963

Il y a dans le parenchyme un remaniement lié à une accentuation des travées conjonctives périportales ; il est le fait d'une réaction cellulaire composée en majeure partie de grandes cellules mononucléées, réaction plus ou moins intense selon les cas, qui peut par places s'accompagner d'un certain degré de sclérose ; de petits flots de cellules hépatiques sont alors dissociés à ses dépens.

Cependant les hépatocytes ne présentent pas d'altération dégénérative importante, pas de signes de souffrance ou de nécrose ; ils paraissent moins réguliers que normalement, et il semble que l'on peut évoquer la possibilité d'une cirrhose en voie de constitution.

Il n'existe pas de surcharge pigmentaire notable, qu'elle soit hémosidérinique ou biliaire.

b) - PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : SEPTEMBRE 1964

Le prélèvement porte sur un parenchyme hépatique dont l'architecture générale est maintenue. Il existe une accentuation des tractus conjonctifs périportaux discrète, englobant des champs étendus de lobulation normale ; en certains points ces lames conjonctives peuvent englober un petit nombre d'hépatocytes en voie de dédifférenciation.

On ne note apparemment pas de surcharge pigmentaire. Il n'existe pas de souffrance dans les hépatocytes. Il n'y a pas d'hyperplasie kupfférienne.

On trouve dans la préparation un espace porte de petite taille. Le contingent fibreux en est augmenté. Le canal biliaire est reconnaissable à sa lumière obstruée par les cellules épithéliales desquamées.

Il n'y a ni "piece-meal" nécrose, ni granulome portal.

c) - PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : AVRIL 1967

Image de cirrhose septale et pénicillée - les aspects sont insuffisants sur le plan morphologique pour retenir le diagnostic de cirrhose biliaire primitive.

d) - BIOPSIE HEPATIQUE CHIRURGICALE : JANVIER 1969 (cf. Pl. photographique n°1)

La vue d'ensemble à faible grossissement présente comme principales caractéristiques une architecture lobulaire conservée et une fibrose des espaces portes.

Cette fibrose à point de départ portal se prolonge en fins septa qui joignent plus ou moins les espaces portes entre eux.

Au niveau des espaces portes, on observe tout d'abord une légère augmentation de volume des grands espace portes. On trouve des canaux biliaires dont l'épithélium présente des différences de taille et des signes de souffrance plus ou moins évidents, pouvant aller presqu'à la dégénérescence avec un noyau pycnotique. Autour de ces canaux lésés, il existe une infiltration inflammatoire essentiellement constituée de lymphocytes ; il y a quelques histiocytes et quelques plasmocytes. Par contre, on ne retrouve pas de réaction

épithélio-giganto-cellulaire. Par ailleurs, il y a d'autres canaux qui ont purement et simplement disparu dans une réaction inflammatoire ; d'autres, d'aspect normal, sont entourés de fibrose ; d'autres, enfin, sont strictement normaux. Il est à remarquer que ces différents aspects peuvent coexister dans le même espace.

Les petits et moyens espaces portes sont cicatriciels et fibreux. Le plus souvent le canal interlobulaire a disparu dans le tissu cicatriciel. On a l'impression d'une raréfaction de ces petits espaces (et donc des canaux interlobulaires) remplacés par de la fibrose.

Dans certains espaces portes, on note quelques rares ductules.

On trouve une "piece-meal nécrose" discrète au niveau de la plaque limitante, avec ses hépatocytes nécrosés et sa réaction inflammatoire.

Il n'y a pas de cholestase histologique.

Dans les lobules, l'architecture générale est conservée. Il n'y a pas de nodules de régénération. On trouve des hépatocytes isolés qui sont en état de dégénérescence acidophile, mais non lytique. Il y a quelques travées pluristratifiées. Au niveau des sinusoïdes, on note une hyperplasie discrète des cellules de KUPFFER. On ne trouve de matériel P. A. S. positif en aucun endroit de la préparation.

En conclusion, les caractéristiques majeures que l'on peut décrire sont :

- une cholangite non suppurative et destructive, à ses divers stades (dont l'image caractéristique du stade I) ;
- une discrète hyperplasie ductulaire ;
- la présence de septa fibreux à départ portal ;
- peu ou pas de lésions des hépatocytes ;
- architecture lobulaire conservée ;
- inégalité et caractère segmentaire des lésions (Laboratoire du Pr. LAFFARGUE).

B - OBSERVATION N° 7

1. SIGNES CLINIQUES

Chez Mme MEN., alors âgée de 41 ans et ne présentant aucun antécédent notable, le premier signe qui attire l'attention est un prurit qui se déclare en septembre 1963, au 2ème mois de la 4ème grossesse (les 3 premières se sont déroulées sans incidents). Après l'accouchement, qui est normal, le prurit persiste.

En juin 1965, on découvre une hépatomégalie et des taches cutanées sur les membres.

A la laparoscopie, le foie est augmenté de volume, gris rosé, d'aspect chagriné. La vésicule et la rate sont normales. Il n'y a pas de signes d'hypertension portale.

Au cours de l'année 1967, apparaît un ictère indolore et sans fièvre, rythmé par les épisodes cataméniaux (il survient 4 à 5 jours avant les règles et disparaît 4 à 5 jours après), s'accompagnant d'une nette atténuation du prurit.

L'ictère va évoluer de cette façon périodique jusqu'en juin 1969 où il devient permanent. L'hépatomégalie, à ce moment, est dure et la rate devient percutable. Il n'y a pas d'ascite, d'oedèmes ni de circulation collatérale.

Mme MEN. est hospitalisée le 5 janvier 1970 dans le service du Professeur H. MONGES. L'ictère a foncé alors que le prurit a pratiquement disparu. Une ascite et de discrets oedèmes des membres inférieurs apparaissent. Le transit baryté de l'oesophage et de l'estomac est normal. La scintigraphie hépatique montre une augmentation de la fixation splénique de l'isotope par rapport à l'examen de 1965 ; le foie est augmenté de volume. Une ponction biopsie hépatique est pratiquée. La malade est soumise du 31 janvier 1970 au 20 février 1970 au traitement par le sérum anti-lymphocytaire (Institut MERIEUX). Le protocole d'administration est semblable à celui de l'observation n° 6. La dose totale est aussi de 35 ml, et les incidents d'intolérance sont quasi identiques. A l'arrêt du traitement on poursuit la prednisone (15 mg/jour) à laquelle est associé le chlorambucil (6 mg/jour).

La malade est revue en consultation par le Professeur DELMONT en mai 1970 ; son état général est bon, mais l'ictère et l'hépatosplénomégalie persistent.

Au mois de novembre, elle est rehospitalisée dans le service : on note un xanthélasma en lunettes. L'état clinique est inchangé ; il n'y a toujours pas de prurit. Le traitement de sortie comprend la poursuite de la corticothérapie (dont les doses seront progressivement diminuées) ; le chlorambucil est arrêté devant l'existence d'une leucopénie.

2. SIGNES BIOLOGIQUES

	Juillet 1965	Janvier 1970 (avant S.A.L.)	Février 1970 (pendant S.A.L.)	Février 1970 (après S.A.L.)	Juin 1970	Novembr. 1970
Globules rouges		2 600 000	3 900 000	3 300 000	3 500 000	3 400 000
Globules blancs		5 300	7 700	6 200	2 000	3 300
Plaquettes			100 000	68 000	84 000	
V.S. (1ère heure 2ème heure)		125-130	120-125	115-120	96-106	110-120
Protidémie (g/l)		62	73	69	80	67
Electrophorèse . Albumine . γ globulines		42 % 27 %	40 % 34 %	36 % 34 %	40 % 28 %	53 % 22 %
Bilirubinémie T. (mg/l)	48	90	290	100	200	110
Phosphatases alcalines (u.B.)	210 (?)	11,4	14	9	12	10
Cholestérol T./E. (g/l)	2,75/1,50	1,26/0,96	1,75/1,40	1,84/1,12	1,80/1,67	2,20/1,38
Lipidémie (g/l)		6,10				
Triglycéridémie (mg/100 ml)		125				
N.E.F.A. (mg/l)		138				
Taux de Prothrombine (%)		45		82	90	
S.G.O.T.		135	65	55	200	55
S.G.P.T.		25	30	17	80	25

Le bilan immunologique a été pratiqué en janvier-février 1970 (avant et après S.A.L.), en juin 1970 et en novembre 1970.

3. SIGNES ANATOMO PATHOLOGIQUES

LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : JANVIER 1970

La vue d'ensemble est celle d'une cirrhose annulaire avec des travées fibreuses isolant des nodules de régénération.

Au niveau des espaces portes, il n'y a pas de canal biliaire reconnaissable. Il existe une cholestase canaliculaire.

On note une discrète "piece-meal" nécrose (Laboratoire du Professeur LAFFARGUE).

C - OBSERVATION N° 8

1. SIGNES CLINIQUES

Mme CHA. est hospitalisée dans le service du Professeur OLMER le 29 mars 1969 pour une anémie importante (2 000 000 de G.R. la veille) et un subictère cutanéo-muqueux apparu depuis quelques jours. Elle a 46 ans. Ses antécédents révèlent une cholécystostomie avec ablation de calculs en 1953, l'absence de prurit mais l'apparition progressive d'un teint olivâtre et mat, et la notion récente de méloena distillant.

A l'examen, le foie déborde de 2 travers de doigt le rebord costal ; il est dur et sensible. La rate est percutable et palpable sur 4 travers de doigt. Le subictère est net ; l'oesophage montre des varices oesophagiennes discrètes.

A la scintigraphie hépatique, on note une hépatosplénomégalie modérée avec hypofixation diffuse ; la splénoportographie révèle une hypertension portale importante avec reflux coronaire stomachique et un temps hépatographique typique de cirrhose.

On pratique une ponction biopsie hépatique.

Devant la persistance de l'ictère, accompagné de prurit, en premier lieu, puis devant la survenue d'épisodes ictériques à répétition, rapidement régressifs, l'exploration chirurgicale des voies biliaires extra hépatiques est décidée. Elle est réalisée dans le service du Professeur LENA par le Dr JUHAN le 12 mai 1969 : le foie est augmenté de volume mais sa coloration est normale ; il existe une splénomégalie. La radiomanométrie biliaire per opératoire montre des voies biliaires sensiblement normales. On procède à la cholécystectomie. La biopsie hépatique chirurgicale pratiquée est en faveur du diagnostic de cirrhose biliaire primitive.

La malade retourne dans le service du Professeur OLMER : elle est toujours ictérique ; l'état du foie et de la rate est inchangé ; l'anémie, à la fois hémolytique auto-immune et hémorragique a régressé sous transfusions. On prescrit à sa sortie (le 5 juin 1969) un traitement corticoïde (40 mg de prednisolone par jour) qui sera interrompu 2 mois plus tard devant l'apparition d'un ulcère gastrique. A cette date, le subictère persiste et surtout on note un prurit permanent, provoquant l'insomnie.

Le 2 mars 1971, la malade est admise dans le service du Professeur H. MONGES : l'anémie et le subictère sont toujours présents ; le prurit en revanche a pratiquement disparu. Depuis 2 ans, les moelenas fréquents mais peu abondants se répètent. Il existe une hépatosplénomégalie très importante, débordant d'environ 10 cm le rebord costal. Il n'y a ni ascite ni circulation collatérale. La splénoportographie montre une hypertension portale manifeste avec reflux dans les mésaraïques et dans la coronaire stomachique qui alimente un réseau de varices gastriques et oesophagiennes. La pression splénique s'élève à 40 cm d'eau.

La survenue d'une hémorragie digestive grave nécessite, le 18 mars 1971, une dérivation portocave.

L'intervention pratiquée, dans le service du Professeur DALMAS, par le Professeur GUERINEL, est difficile et ne permet qu'une splénectomie avec anastomose spléno-rénale. Une biopsie hépatique chirurgicale est effectuée dans le même temps. Depuis cette date, la malade suivie par le Professeur H. MONGES, va bien.

2. SIGNES BIOLOGIQUES

Le bilan immunologique a été réalisé en mars 1971.

	Mars 1969	Juin 1969	Mars 1971	Avril 1971
Globules rouges	2 050 000		2 900 000	
Globules blancs	5 000		2 200	
Plaquettes	270 000			
V.S. (1ère heure-2ème heure)	108-135		105-129	
Protidémie (g/l)	58	66	76	71,5
Electrophorèse . albumine . γ globulines	 33 % 23 %	 35 % 28 %	 49 % 24 %	 49 % 22 %
Mac Lagan (u.V.)	1,5		8	10
Hanger			-	-
Bilirubinémie (mg/l)	31		12	20
Phosphatases alcalines (u.B.)	8		8,7	8,5
Cholestérol T./E. (g/l)	1,60/1		2,49/1,96	2,20/1,74
Taux de Prothrombine (%)	100		90	
S.G.O.T.	18	24	22	55
S.G.P.T.	16	10	6	25
B.S.P. (% à 15 et 45 min.)			60-48	

3. SIGNES ANATOMO PATHOLOGIQUES

a) - LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : MAI 1969

Les fragments sont très petits, déchiquetés et l'analyse histologique est rendue difficile de ce fait.

On reconnait l'existence d'une cirrhose inflammatoire avec un nodule lymphoïde.

Les cellules hépatiques au voisinage du tissu fibreux sont clarifiées avec des signes de souffrance cellulaire.

Ces aspects sont compatibles avec le diagnostic de cirrhose biliaire primitive, toutes réserves étant faites en raison de l'exiguité extrême du fragment (Docteur LEBREUIL).

b) - LA BIOPSIE HEPATIQUE CHIRURGICALE : MAI 1969

Il existe une fibrose hépatique importante, disséquant le parenchyme mais ne modifiant pas les rapports vasculaires.

Dans la plupart des espaces portes, on note l'absence de canaux biliaires, souvent remplacés par une infiltration inflammatoire lymphoplasmocytaire, nodulaire. La prolifération ductulaire est inégalement répartie dans les espaces portes et elle est de faible intensité. On note, par places, près des espaces portes, de rares foyers de dilatation canaliculaire sans thrombi toutefois dans la lumière.

Les hépatocytes ne présentent pas d'altérations dégénératives. Enfin, dans un espace porte, on trouve la lésion caractéristique de cholangite avec péricholangite, tout à fait évocatrice d'une cirrhose biliaire primitive.

Conclusion : il s'agit d'une cirrhose biliaire primitive au stade II-III (Professeur PAYAN).

c) - LA BIOPSIE HEPATIQUE CHIRURGICALE : MARS 1971

Les modifications hépatiques sont inchangées.

D - OBSERVATION N° 9

1. SIGNES CLINIQUES

Mme FER., âgée de 36 ans, est enceinte de 4 mois lorsque se déclare, en juin 1967, un prurit généralisé et intense ; les urines sont foncées sans ictère cutanéo muqueux apparent ; des arthralgies apparaissent. L'accouchement, le 24 décembre, est normal.

En février 1968, l'ictère apparaît rapidement progressif et fébrile, associé à une recrudescence du prurit. La malade est traitée par la prednisolone (30 mg/jour) à partir de mars 1968.

Elle consulte, en juin, le Docteur DECK qui la fait hospitaliser à Martigues pour un bilan : on note des signes biologiques nets d'ictère rétentionnel ; la laparoscopie montre un foie rosé et lisse et une vésicule biliaire normale. Une ponction biopsie hépatique est réalisée. La prednisolone est poursuivie, et elle améliore nettement l'ictère et le prurit. Une rechute a lieu

en août lors d'un arrêt intempestif du médicament mais régresse rapidement dès sa reprise.

La malade est hospitalisée le 27 septembre 1968 dans le service du Professeur SARLES. Il existe des xanthomes, d'apparition récente, au niveau du visage. Le foie et la rate sont normaux. La laparoscopie révèle pourtant une hépatomégalie lisse, de couleur claire, avec piqueté verdâtre de cholestase, évoquant une hépatite cholestatique ou une cirrhose biliaire primitive au début. La ponction biopsie hépatique ne permet pas de trancher. La corticothérapie est poursuivie ; on y associe la cholestyramine.

Une nouvelle hospitalisation a lieu en février 1969 ; la cholangiographie transhépatique montre des voies biliaires normales ; une nouvelle laparoscopie, associée à une ponction biopsie hépatique, révèle une augmentation importante de la cholestase et la présence d'un xanthome au niveau du foie. Le même traitement est renouvelé, associé à une antibiothérapie (tétracycline : 1,50 g/jour) qui paraît améliorer le prurit.

Mme FER. retourne dans le service du Professeur SARLES le 9 septembre 1969 pour un bilan général en vue d'une splénectomie. Cette dernière a lieu à Martigues en octobre 1969 et permet de pratiquer une biopsie hépatique et splénique chirurgicale.

Depuis cette date, la malade est suivie régulièrement en consultation et son état est satisfaisant.

2. (Voir page suivante)

3. SIGNES ANATOMO PATHOLOGIQUES

a) - LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : JUIN 1968

Le prélèvement concerne un parenchyme hépatique dont l'architecture est maintenue. Il est le siège d'une réaction cellulaire assez diffuse, constituée par des éléments mononucléés ; elle est visible au contact des espaces portes ; elle comporte également une participation kupfférienne moins prononcée cependant. Il existe quelques images de thrombi canaliculaires sans indice d'apoplexie biliaire. Dans les divers espaces portes examinés, les canaux biliaires sont rares.

On ne voit pas d'anomalie ou de souffrance au sein des hépatocytes. (Professeur PAYAN).

b) - LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : NOVEMBRE 1968

L'architecture de la glande est maintenue ; il existe quelques images de thrombi canaliculaires (de caractère très discret, parcellaire) ; il existe de petits foyers inflammatoires, plus nombreux au sein du parenchyme ; ils paraissent s'être développés aux dépens des cellules détruites. On peut en rapprocher des images de sclérose évoquant l'organisation de tels foyers. Il existe les éléments d'une réaction mononucléée au sein des espaces portes.

De telles images sont compatibles avec un diagnostic d'hépatite virale prolongée (Professeur PAYAN).

2. SIGNES BIOLOGIQUES

Le bilan immunologique a été réalisé en octobre 1968.

	Septembr 1968	Octobre 1968	Février 1969	Septembr 1969
Globules rouges	4 000 000	4 300 000	3 800 000	4 000 000
Globules blancs	8 000	12 200	13 400	10 400
V.S. (1ère heure-2ème heure)	96-126	78-112	122-126	80-112
Protidémie (g/l)	86	90	94	60
Electrophorèse . Albumine . γ globulines	 42 % 25 %	 38 % 26 %	 50 % 20 %	 39 % 27 %
Bilirubinémie T. (g/l)	43	25	142	57
Phosphatases alcalines (u. Σ .)		26	30,8	21,2
Cholestérol T./E.	7,44	7,44	13,20/8,50	15,8/12
Lipidémie (g/l)			21	59
Triglycéridémie (mg/100 ml)				304
Phospholipidémie (g/l)				12
Taux de Prothrombine (%)	100		100	100
S.G.O.T.	350	103	158	95
S.G.P.T.	590	250	190	101
B.S.P. (% à 15 et 45 min.)			52 % (45e min.)	

c) - LA BIOPSIE HEPATIQUE ET SPLENIQUE CHIRURGICALE : OCTOBRE 1969

Les coupes pratiquées au niveau du parenchyme hépatique montrent l'existence d'une structure conservée dans l'ensemble. Les espaces portes sont le siège d'une infiltration modérée constituée de cellules lymphohistiomonocytaires et de cellules xanthomateuses. Il y a une absence totale de canaux biliaires dans les espaces portes.

De fins septa actifs, issus des espaces portes, pénètrent les lobules.

Il existe une discrète rétention biliaire.

Ces aspects sont ceux d'une cirrhose biliaire primitive xanthomateuse au stade III.

Les coupes de la rate, très congestive, montrent l'existence d'une infiltration xanthomateuse caractéristique.

E - OBSERVATION N° 10

1. SIGNES CLINIQUES

Mme SAU., âgée alors de 49 ans, présente brutalement, en 1963, un prurit isolé et généralisé, résistant à plusieurs traitements dermatologiques. Elle est hospitalisée en 1966 dans le service du Professeur POINSO. Aucune étiologie n'est retrouvée, les 2 seuls éléments anormaux étant une V.S. très accélérée et une négativation récente de la cuti réaction.

Le diagnostic de maladie de Hodgkin est éliminé. Le prurit persiste malgré les antihistaminiques, jusqu'en 1970, où il devient insupportable et permanent ; un subictère intermittent y est associé depuis quelques années.

La malade est hospitalisée, le 24 février 1970, dans le service du Professeur MONGIN. Aucun antécédent particulier n'est noté ; la cholangiographie pratiquée en 1968 s'est avérée normale. A l'examen, on note une pigmentation brun rosé associée à d'importantes lésions de grattage généralisées à tout le corps. Le subictère est discret ; le foie déborde de 5 cm le rebord costal ; il est ferme et granité ; il existe une splénomégalie. La laparoscopie révèle un foie macronodulaire, de coloration rose typique de cirrhose post nécrotique. La vésicule biliaire est normale. La ponction biopsie hépatique est refusée par la malade. Le transit baryté de l'oesophage est normal mais la splénoportographie montre une pression splénique à 30 mm de mercure, avec reflux important dans la veine coronaire qui dessine des formations variqueuses cardiotubérositaires et oesophagiennes.

L'hépatographie est de type nodulaire. La cholestyramine (10 g/jour) instaurée le 8 mars améliore très rapidement le prurit et l'ictère.

Elle est suivie en consultation par le Professeur MONGIN en juillet et en novembre 1970 : l'état est stationnaire, le prurit réapparaît dès l'arrêt de la cholestyramine. Le 27 novembre, le chlorambucil (8 mg, puis 6 mg par jour) est prescrit ; il est suspendu le 10 janvier 1971 (son action sur l'ictère et sur le prurit a été nette) et remplacé par la prednisone (30 mg/jour).

La malade est actuellement rehospitalisée dans le même service que précédemment, où elle suit un traitement immuno dépresseur par le sérum antilymphocytaire.

Une ponction biopsie hépatique a été réalisée.

2. SIGNES BIOLOGIQUES

Le bilan immunologique a été pratiqué en mars 1970 et en octobre 1970.

	Février 1970	Mars 1970	Novembr. 1970	Mai 1971
Globules rouges	4 000 000	3 760 000	3 600 000	
Globules blancs	2 800	3 800	4 300	
V.S. (1ère heure-2ème heure)	105-126		113-123	
Protidémie (g/l)	87		88	72
Electrophorèse . Albumine . γ globulines	51,6 % 19,8 %		49,5 % 22,5 %	
Bilirubinémie T. (mg/l)	46	36,6		297
Phosphatases alcalines (u.B.R.)	25	32		
Cholestérol T./E.	2,94	2,51	2,25	2,93
Lipidémie (g/l)	10,70		7,10	8,8
Triglycéridémie (mg/100ml)	88		98	
Taux de Prothrombine (%)	100			
S.G.O.T.				36
S.G.P.T.				63
B.S.P. (% à 15 et 45 min.)	50-47			

3. SIGNES ANATOMO PATHOLOGIQUES

LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : MARS 1971

Le prélèvement histologique intéresse un large fragment de parenchyme hépatique. La capsule de Glisson est épaissie, sclérolamellaire et englobe quelques lymphatiques dilatés.

Une cirrhose apparaît à l'échelon du parenchyme. Elle est très nettement constituée. Les nodules de régénération sont de taille inégale, comportent une surcharge biliaire mais sont exempts de stéatose. La fibrose qui les entoure est essentiellement collagénique, lamellaire ; elle englobe des ductules atypiques, quelques cellules inflammatoires : lymphocytes et polynucléaires.

C'est l'image histologique d'une cirrhose très évoluée ; il est difficile du point de vue morphologique de lui assigner une étiologie précise. Il n'y a pas d'argument histologique en faveur d'une cirrhose biliaire primitive. (Docteur LEBREUIL).

F - OBSERVATION N° 11

1. SIGNES CLINIQUES

Mme SCH., éthylique, présente en octobre 1967 - elle est alors âgée de 52 ans - un ictère discret avec un prurit peu intense, apparu un an auparavant et des taches pigmentaires généralisées. Tout paraît rentrer dans l'ordre.

En avril 1968, un nouvel ictère se présente, rapidement évolutif et nu. Elle est hospitalisée à Toulon où devant la persistance de l'ictère accompagné d'un prurit féroce, l'intervention chirurgicale est décidée le 10 juillet 1968.

La laparotomie exploratrice montre un très gros foie d'aspect cirrhotique. La vésicule biliaire est normale. La radiomanométrie des voies biliaires par la vésicule montre l'intégrité de celles-ci. Une biopsie hépatique chirurgicale est réalisée. Les suites opératoires se compliquent d'une embolie pulmonaire ; mais l'ictère disparaît rapidement. Cependant les anomalies biologiques hépatiques sont toujours marquées et font entreprendre à partir du 3 septembre 1968 une corticothérapie (Prednisone : 30 mg/jour d'abord, très progressivement diminuée puisque, en novembre 1968, elle est toujours à 10 mg/jour).

La malade va bien jusqu'en mars 1969 où une nouvelle poussée ictérique avec arthralgies et céphalées l'amène à consulter le Docteur LEGRE qui lui conseille l'hospitalisation.

Elle entre dans le service du Professeur A. MONGES le 27 mars 1969.

Le foie déborde le rebord costal de 5 travers de doigt, surtout au dépens du lobe gauche ; son bord est tranchant, mais sa surface est à peu près lisse. La splénomégalie est discrète. Il n'y a ni ascite, ni oedèmes des membres inférieurs. On note un xanthélasma au niveau de l'oeil gauche. L'ictère, enfin, est cliniquement et biologiquement de type cholestatique. Une ponction biopsie hépatique est pratiquée. Le corticothérapie (Prednisone : 30 mg/jour), reprise dès le début de l'hospitalisation, entraîne une amélioration nette de l'ictère ; la malade quitte le service le 22 mai 1969.

Elle est suivie régulièrement en consultation : la prednisone est progressivement diminuée, puis arrêtée en septembre 1969. Mais la persistance du subictère et de l'hépatosplénomégalie la fait reprendre en janvier 1970 (30 mg/jour).

Elle est rehospitalisée le 7 août 1970 dans le service du Professeur A. MONGES pour l'application d'un traitement immuno-dépresseur. Mais la régression de l'ictère et l'amélioration de l'état général font retarder cette thérapeutique.

2. SIGNES BIOLOGIQUES

Le bilan immunologique a été pratiqué en mai 1969 et en août 1970.

	Mai 1968	Juillet 1968	Avril 1969	Novembr. 1969	Août 1970
Globules rouges	3 560 000		3 700 000		3 900 000
Globules blancs	7 000		5 100		8 600
V.S. (1ère heure 2ème heure)			105-126	78-115	80-108
Protidémie (g/l)			74		70
Electrophorèse . Albumine . γ globulines		34 % 26 %	57 % β_1 - 27,5 %		50 % $\beta\gamma$ = 33 %
Bilirubinémie T. (mg/l)	24	18	53	45	38
Phosphatases alcalines (u.K.A. ou u.B.)	45		42		11,2
Cholestérol T./E. (g/l)	3,70		3/1,60	3,08	5
Lipidémie (g/l)			16		
Triglycéridémie (mg/100 ml)			160		
N.E.F.A. (meq/l)			480		
Taux de Prothrombine (%)			100		90
S.G.O.T.		420	24	25	17
S.G.P.T.		360	12	70	14
B.S.P. (% à 15 et 45 min.)	90-70 %				

3. SIGNES ANATOMO PATHOLOGIQUES

a) - LA BIOPSIE HEPATIQUE CHIRURGICALE : AOUT 1968

Le parenchyme hépatique est remanié par un processus inflammatoire chronique se traduisant par une accentuation des travées fibreuses issues des espaces portes et qui tendent à se rejoindre, découpant ainsi le parenchyme en flots. Les hépatocytes montrent des signes de souffrance : anisocaryose, dégénérescence granuleuse, stéatose mais sans aucun signe de malignité.

Une importante infiltration à cellules rondes lymphocytaires est visible dans les travées scléreuses.

Conclusion : cirrhose et stéatose.

b) - LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE : MAI 1969

Fragments de taille minime. On constate une accentutation fibreuse d'un plan conjonctif englobant des éléments mononucléés et des pseudo canalicules biliaires ; les hépatocytes adjacents ne comportent pas d'altération dégénérative majeure ; ces images peuvent être le fait d'une cirrhose ; il est difficile de donner une conclusion formelle en raison de l'exiguité même du prélèvement (Professeur PAYAN).

Chapitre III

LES RESULTATS

Ils seront présentés d'abord de façon analytique ; puis un regroupement synthétique sera effectué.

I - Présentation analytique des résultats

A - NOTATIONS GENERALES

Ces notations générales s'appliquent aux tableaux qui vont suivre.

1. Sur l'immunoélectrophorèse (I.E.P.) des sérums, ont été surtout étudiés les arcs correspondant aux immunoglobulines (cf. planche photographique n°2). Dans certains cas, le tracé a été qualifié de normal (Nal) ; dans les autres, les anomalies des immunoglobulines ont été désignées par des flèches (↗ en cas d'excès, ↘ en cas de diminution).

2. Le dosage des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) est exprimé en mg d'immunoglobuline pour 100 ml de sérum. 3 déterminations étant effectuées pour chaque immunoglobuline et pour chaque sérum (pur, dilué au 1/2 et au 1/4), les résultats sont notés sous forme d'un nombre moyen encadré par 2 valeurs extrêmes.

Avec les "immuno-plates" des Laboratoires HYLAND, les résultats normaux sont chez l'adulte :

IgG	=	1200	±	300 mg / 100 ml
IgA	=	288	±	121 mg / 100 ml
IgM	=	80	±	29 mg / 100 ml

Ces taux sont valables chez l'enfant à partir de l'âge de 7 ans.

3. Les réactions sérologiques de la syphilis ont été groupées sous le symbole "B.W." - En fait, elles comprennent toujours une réaction de floculation (Kline par exemple) et une réaction de fixation du complément (type

Kolmer) en présence du cardiolipide (C.) et de l'antigène Reiter (R.). Dans un cas (observation n° 10), un contrôle a été effectué par le test de Nelson et par l'immunofluorescence (I.F.) -

4. Les tests de Coombs, direct et indirect, ont été symbolisés Coombs D. et Coombs I.

5. Avec le test au latex, les résultats positifs varient de ± à ++++ selon la taille des agglutinats.

6. La réaction de Waaler-Rose est négative si le titre d'agglutination est égal ou inférieur à 1/8.

- douteuse (±) s'il est égal à 1/16,

- positive s'il est égal ou supérieur à 1/32.

7. La recherche des cellules de Hargraves a toujours été pratiquée plusieurs fois consécutives sur du sang frais ; le résultat (+ ou -) est un résultat global.

8. Les résultats de l'étude de l'antigène Australia (Ag-Au) et de l'anticorps correspondant (Ac. anti-Au) par la réaction de fixation du complément (Fix . du C.) sont positifs lorsque le titre (en antigène ou en anticorps) est supérieur ou égal au 1/4 et supérieur à 2 fois le pouvoir anti-complémentaire du sérum.

Les résultats de l'immuno-diffusion en gélose ont été notés + ou -.

9. Les tests cutanés ont été réalisés par intradermoréactions (I.D.R.) à la tuberculine, à la candidine et à divers vaccins microbiens.

B - NOTATION ET ASPECTS QUALITATIFS DES RESULTATS FOURNIS PAR L'IMMUNOFLUORESCENCE

1. Notation globale

L'appréciation de l'intensité de la fluorescence est semi quantitative et s'exprime de O ou de - à ++++.

La notation ± ? caractérise une réaction douteuse. Le titre des anticorps détectés par cette méthode est la plus grande dilution du sérum qui provoque encore une fluorescence.

2. Les anticorps anti-thyroïdiens

Leur étude a été pratiquée sur des coupes de thyroïde thyréotoxique humaine, fixées à l'acétone froid.

La fluorescence qui les révèle peut intéresser soit la colloïde, soit le cytoplasme des cellules thyroïdiennes (où elle est homogène).

Dans un cas (obs. n° 10), seuls les noyaux des cellules thyroïdiennes ont été fluorescents. Il s'agissait, en fait, d'anticorps anti nucléaires (non spécifiques d'organe).

Un sérum est positif si son titre en anticorps anti-thyroïdiens est supérieur ou égal au 1/5.

3. Les anticorps anti-nucléaires (cf. planche photographique n° 2)

Recherchés sur coupes, fixées à l'acétone, de foie de cobaye, ils ont, dans tous les cas étudiés, entraîné une fluorescence homogène des noyaux des hépatocytes.

Les sérums ont été étudiés aux dilutions du 1/8 et du 1/16 ; en cas de positivité, des dilutions plus poussées ont été utilisées. Dans les tableaux qui vont suivre, nous avons associé le résultat de ces anticorps à celui de la recherche des cellules de Hargraves.

4. L'anticorps anti-muscle lisse (cf. planche photographique n° 1)

Il a été étudié sur coupes non fixées de musculeuse gastrique humaine. Sa présence se traduit par une fluorescence homogène des fibres musculaires lisses. Le sérum est positif si son titre en anticorps est supérieur ou égal au 1/10.

5. L'anticorps anti-mitochondrie (cf. planche photographique n° 1)

Des coupes non fixées de muqueuse gastrique humaine normale (au niveau du fundus) et de cortex rénal de singe ont été utilisées simultanément pour sa recherche. Lorsqu'il est présent, l'anticorps provoque au niveau de l'estomac une fluorescence intense et "à gros grains" du cytoplasme des seules cellules bordantes gastriques. Sur le rein, seules les cellules des tubules distaux ou collecteurs présentent une fluorescence cytoplasmique semblable.

Dans certains cas, cependant, (obs. n°1, n°2 et n° 5) la fluorescence observée est plus atypique : sur les cellules bordantes, elle est surtout intense au niveau du cytoplasme périnucléaire ; elle intéresse également la membrane cellulaire.

Sur les cellules des tubules, elle est associée à une fluorescence très nette du tissu conjonctif intertubulaire.

Le sérum est considéré comme positif si son titre est supérieur ou égal au 1/10.

6. Les anticorps «anti-foie» (cf. planche photographique n° 2)

Ils ont été étudiés sur coupes non fixées de foie humain normal où, lorsqu'ils sont présents, ils entraînent une fluorescence du cytoplasme des hépatocytes.

Dans un seul cas (obs. n° 6), il a été noté une fluorescence du cytoplasme des gros canaux biliaires.

Lorsqu'une biopsie hépatique a pu être obtenue (obs. n° 6, n° 7 et n° 11), les anticorps ont été recherchés de la même façon.

De plus, la technique d'immunofluorescence à une couche a été employée : mais elle n'a jamais permis de mettre en évidence les cellules mononucléées (plasmocytes surtout) qui infiltraient le foie de ces malades. En revanche, elle a révélé, dans les obs. n° 7 et n° 11, une fluorescence des hépatocytes comme la technique indirecte.

C - LES RESULTATS PROPREMENT DITS

Les examens immunologiques précédents ont été réalisés sur le sérum des 11 malades étudiés.

L'immunoélectrophorèse, le dosage des immunoglobulines, la recherche des anticorps anti thyroïdiens, anti nucléaires, anti muscle lisse, anti mitochondrie et "anti-foie" humain normal ont été effectués dans tous les cas.

L'étude de l'Antigène Australia et de l'anticorps correspondant n'a pu être faite dans l'obs. n° 2 ; seule l'immuno-diffusion a été pratiquée dans l'obs. n° 4.

Les autres éléments immunologiques, dont le résultat a été relevé dans les observations, sont plus variables selon les cas.

Enfin, toutes les fois que cela a été possible, plusieurs bilans successifs ont été étudiés chez le même malade.

Les résultats suivants sont présentés analytiquement malade par malade.

ESM. Frédérique (Observation n° 1)

	I. E. P.	Dosage de IgG IgA IgM	B. W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C.	I. D.	Fix. du C.	I. D.
Mars 1966	↗ probable des Igs.				–	–				
Juill. 1967	Nale		–							
Mai 1970	↗ possible des IgM et des IgA	3900 ± 100 375 ± 55 356 ± 60					$\frac{1}{256}$ = +	–	$\frac{1}{256}$ = +	–

	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"	
	cellule	colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P. B. H.
Mars 1966			–						
Juill. 1967			–	–					
Mai 1970	–	–		–	$\frac{1}{10}$: ++ ± $\frac{1}{50}$: + $\frac{1}{100}$: –	$\frac{1}{10}$: + * $\frac{1}{50}$: –	$\frac{1}{10}$: +++ ** $\frac{1}{50}$: + ± $\frac{1}{100}$: –	–	

* Fluorescence atypique (tubules rénaux, conjonctif inter tubulaire).
** Fluorescence atypique (à prédominance peri nucléaire).

M. ABD. (Observation n° 2)

	I. E. P.	Dosage des IgG IgA IgM	B. W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C	I. D.	Fix. du C	I. D.
Fév. 1969	N ale	4500 ± 500 700 ± 20 82 ± 15	–		±					

	Ac. anti-thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"	
	cellule	colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P. B. H.
Fév. 1969	–	–		–	$\frac{1}{10}$: +++ $\frac{1}{50}$: ++ $\frac{1}{100}$: + $\frac{1}{200}$: –	$\frac{1}{10}$ + * $\frac{1}{50}$ –	$\frac{1}{10}$ + ** $\frac{1}{50}$ –	–	

* Fluorescence atypique (tubules rénaux, conjonctif inter tubulaire).
** Fluorescence atypique (à prédominance péri nucléaire).

Mme MAT. (Observation n° 3)

	I.E.P.	Dosage des IgG IgA IgM	B.W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C	I.D.	Fix. du C	I.D.
Mai 1967					–	+				
Mars 1968						+				
Nov. 1968					–	+				
Fév. 1969	Nale	900 ± 100 88 ± 13 1150 ± 150	–	D. – – ; fort auto-anticorps en trypsine et papaïne.	–	±				
Déc. 1970		820 ± 60 78 ± 4 740 ± 80					1/4 : +	+	1/4 : +	–

	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"	
	cellule	colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P.B.H.
Mai 1967			–	–					
Fév. 1969	–	–	–	1/8 : + 1/16 : + 1/64 : ± 1/512 : –	–	–	–	–	
	–	–							
Déc. 1970				1/8 : + 1/16 : ±	–	–	–	–	

M I L. Josiane (Observation n° 4)

	I. E. P.	Dosage des IgG IgA IgM	B. W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C	I. D.	Fix. du C	I. D.
Nov. 1969	↗ marquée des IgG	2600 ± 200 130 ± 20 70 ± 10	–		+ ±	–		+		–

	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"	
	Cellule	Colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P. B. H.
Avril 1967			–	–					
Nov. 1969	–	–		$\frac{1}{8}$: + ± $\frac{1}{16}$: + $\frac{1}{64}$: + $\frac{1}{512}$: +	$\frac{1}{10}$: + + $\frac{1}{50}$: + $\frac{1}{—}$: –	–	–	–	

Mme I R A. (Observation n° 5)

	I. E. P.	Dosage des IgG IgA IgM	B. W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C	I. D.	Fix. du C	I. D.
Janv. 1970			–				$\frac{1}{16}$: +	+	$\frac{1}{8}$: +	–
Avril 1970	↗ globale des IgG et ↗ probable des IgM.	3025 ± 75 1130 ± 150 310 ± 20			+ ±	±				

	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"	
	Cellule	Colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P. B. H.
Janv. 1970	–	–		–	$\frac{1}{10}$: +++ $\frac{1}{50}$: +				
	–	–							
Avril 1970	–	–		–	$\frac{1}{10}$: +++ $\frac{1}{50}$: ++ $\frac{1}{100}$: ± $\frac{1}{200}$: –	$\frac{1}{10}$: ± * $\frac{1}{50}$: – $\frac{1}{100}$: –	$\frac{1}{10}$: ± ** $\frac{1}{50}$: ± $\frac{1}{100}$: –	–	
	–	–							

* Fluorescence atypique (tubules rénaux, conjonctif inter tubulaire).
** Fluorescence atypique (à prédominance péri nucléaire).

Mme VER. (Observation n° 6)

	I.E.P.	Dosage des IgG IgA IgM	B.W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C	I.D.	Fix. du C	I.D.
Oct. 1964					-	-				
Sept. 1969 (avant S.A.L.)	Nale	2600 ± 100 550 ± 50 195 ± 15	-	-	-	-	$\frac{1}{4}$: +	-	$\frac{1}{4}$: +	-
Sept. 1969 (après S.A.L.)	Nale	2850 ± 250 510 ± 10 145 ± 15			±	-				
Oct. 1970	Igs Nales	1230 ± 130 425 ± 15 225 ± 5								

	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"		Tests cutanés (I.D.R.)
	Cellule	Colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P.B.H.	
Oct. 1964			-							
Mars 1969								canal biliaire pur ++++ $\frac{1}{10}$ ++++		

Sept. 1969 (avant S.A.L.)	$\frac{1}{5}$: +± $\frac{1}{50}$: +	$\frac{1}{5}$: − $\frac{1}{50}$: −	−	$\frac{1}{8}$: ± $\frac{1}{16}$: ± ?	−	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: +++ $\frac{1}{100}$: ++ $\frac{1}{200}$: +± $\frac{1}{400}$: + $\frac{1}{800}$: ± $\frac{1}{1600}$: −	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: ++± $\frac{1}{100}$: ++ $\frac{1}{200}$: +± $\frac{1}{400}$: +± $\frac{1}{800}$: + $\frac{1}{1600}$: −			Tuberculine (50 u) : − Candidine ($\frac{1}{1000}$) : + ($\frac{1}{10000}$) : − Staphylocoques +
Sept. 1969 (après S.A.L.)	$\frac{1}{5}$: + $\frac{1}{50}$: ±	$\frac{1}{5}$: − $\frac{1}{50}$: −		−	−	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: +++ $\frac{1}{100}$: +± $\frac{1}{200}$: + $\frac{1}{400}$: ± $\frac{1}{800}$: −	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: ++++ $\frac{1}{100}$: +++ $\frac{1}{200}$: ++ $\frac{1}{400}$: + $\frac{1}{800}$: ± $\frac{1}{1600}$: ± $\frac{1}{3200}$: −	$\frac{1}{10}$: ++ $\frac{1}{50}$: + $\frac{1}{100}$: + $\frac{1}{200}$: ± $\frac{1}{400}$: −	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: ++++ $\frac{1}{100}$: ++± $\frac{1}{200}$: ++ $\frac{1}{400}$: +± $\frac{1}{800}$: + $\frac{1}{1600}$: −	Tuberculine (50 u) : − Candidine ($\frac{1}{1000}$) : − Staphylocoques −
Oct. 1970				−	$\frac{1}{10}$: + $\frac{1}{50}$: ±	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: +++± $\frac{1}{100}$: ++ $\frac{1}{200}$: +± $\frac{1}{400}$: + $\frac{1}{800}$: ± $\frac{1}{1600}$: −	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: +++± $\frac{1}{100}$: +++ $\frac{1}{200}$: ++± $\frac{1}{400}$: +± $\frac{1}{800}$: + $\frac{1}{1600}$: ± $\frac{1}{3200}$: −			

Mme M E N. (Observation n° 7)

	I.E.P.	Dosage des IgG IgA IgM	B.W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C	I.D.	Fix. du C	I.D.
Janv. 1970 (avant S.A.L.)	Nale	2950 ± 250 580 415 ± 35	–	–	++	–	$\frac{1}{8}$: +	–	$\frac{1}{8}$: +	–
Fév. 1970 (après S.A.L.)	↗ probable des IgM.	2000 ± 200 785 ± 55 277 ± 5			++±	±				
Juin 1970	Igs Nales	2450 ± 450 485 ± 95 275 ± 75			++	±				
Nov. 1970	↗ des IgG et des IgM ; ↗ possible des IgA	2080 ± 520 543 ± 73 174 ± 10			++±	±				

	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"		Tests cutanés (I.D.R.)
	Cellule	Colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P.B.H.	
Janv. 1970 (avant S.A.L.)	$\frac{1}{5}$: +±	$\frac{1}{5}$: –	–	–	$\frac{1}{10}$: +±	$\frac{1}{10}$: ++++	$\frac{1}{10}$: ++++	$\frac{1}{10}$: ++±	$\frac{1}{10}$: ++±	Tuberculine
	$\frac{1}{50}$: +	$\frac{1}{50}$: –			$\frac{1}{50}$: ± ?	$\frac{1}{50}$: +++±	$\frac{1}{50}$: +++±	$\frac{1}{50}$: +±	$\frac{1}{50}$: +±	(50 u) : –
						$\frac{1}{100}$: +++	$\frac{1}{100}$: +++	$\frac{1}{100}$: +	$\frac{1}{100}$: +±	Candidine
						$\frac{1}{200}$: ++±	$\frac{1}{200}$: ++±	$\frac{1}{200}$: ±	$\frac{1}{200}$: ++	($\frac{1}{1000}$) : –
						$\frac{1}{400}$: ++	$\frac{1}{400}$: ++±	$\frac{1}{400}$: –	$\frac{1}{400}$: ++	Streptocoque :
						$\frac{1}{800}$: +±	$\frac{1}{800}$: ++		$\frac{1}{800}$: +	–
						$\frac{1}{1600}$: ±	$\frac{1}{1600}$: +		$\frac{1}{1600}$: +	
						$\frac{1}{3200}$: –	$\frac{1}{3200}$: –		$\frac{1}{3200}$: +	

Fév. 1970 (après S.A.L.)	$\frac{1}{5}$: ++ $\frac{1}{50}$: ++	$\frac{1}{5}$: − $\frac{1}{50}$: −		−	$\frac{1}{10}$: $+^{\pm}$ $\frac{1}{50}$: −	$\frac{1}{10}$: +++ $\frac{1}{50}$: ++$^{\pm}$ $\frac{1}{100}$: ++ $\frac{1}{200}$: + $\frac{1}{400}$: $^{\pm}$? $\frac{1}{800}$: − $\frac{1}{1600}$: −	$\frac{1}{10}$: +++ $\frac{1}{50}$: ++$^{\pm}$ $\frac{1}{100}$: ++ $\frac{1}{200}$: +$^{\pm}$ $\frac{1}{400}$: $^{\pm}$ $\frac{1}{800}$: −			
Juin 1970				−	$\frac{1}{10}$: $+^{\pm}$ $\frac{1}{50}$: −	$\frac{1}{10}$: +++ $\frac{1}{50}$: ++$^{\pm}$ $\frac{1}{100}$: ++ $\frac{1}{200}$: $+^{\pm}$ $\frac{1}{400}$: $+^{\pm}$ $\frac{1}{800}$: $+^{\pm}$ $\frac{1}{1600}$: −	$\frac{1}{10}$: +++ $\frac{1}{50}$: ++$^{\pm}$ $\frac{1}{100}$: ++ $\frac{1}{200}$: $+^{\pm}$ $\frac{1}{400}$: + $\frac{1}{800}$: + $\frac{1}{1600}$: −			
Nov. 1970					$\frac{1}{10}$: $+^{\pm}$ $\frac{1}{50}$: −	$\frac{1}{10}$: +++ $\frac{1}{50}$: ++$^{\pm}$ $\frac{1}{100}$: ++ $\frac{1}{200}$: $+^{\pm}$ $\frac{1}{400}$: $^{\pm}$? $\frac{1}{800}$: −	$\frac{1}{10}$: +++ $\frac{1}{50}$: ++ $\frac{1}{100}$: ++$^{\pm}$ $\frac{1}{200}$: $+^{\pm}$ $\frac{1}{400}$: −			

Mme C H A. (Observation n° 8)

	I. E. P.	Dosage des IgG IgA IgM	B. W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C	I. D.	Fix. du C	I. D.
Mars 1969	↗ légère des IgM			D : + ; agglutinines froides : $\frac{1}{128}$: +						
Mars 1971	↗ probable des IgM	1600 ± 80 315 ± 5 337 ± 77	–	–	++	–	–	–	–	–

	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"		Tests cutanés (I. D. R.)
	Cellule	Colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P. B. H.	
Mars 1971	$\frac{1}{5}$: ±	$\frac{1}{5}$: –		–	–	$\frac{1}{10}$: ++++	$\frac{1}{10}$: ++++	$\frac{1}{10}$: +++		Tuberculine
	$\frac{1}{50}$: –	$\frac{1}{50}$: –				$\frac{1}{50}$: +++±	$\frac{1}{50}$: +++±	$\frac{1}{50}$: ++		50 u : –
						$\frac{1}{100}$: +++	$\frac{1}{100}$: +++	$\frac{1}{100}$: +		Candidine
						$\frac{1}{200}$: ++±	$\frac{1}{200}$: ++±	$\frac{1}{200}$: –		$\frac{1}{1000}$: –
						$\frac{1}{400}$: ++	$\frac{1}{400}$: ++			Streptocoques
						$\frac{1}{800}$: +±	$\frac{1}{800}$: +			+
						$\frac{1}{1600}$: –	$\frac{1}{1600}$: –			Staphylocoques –

Mme FER. (Observation n° 9)

	I.E.P.	Dosage des IgG IgA IgM	B.W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C	I.D.	Fix. du C	I.D.
Oct. 1968	↗ des IgM	1100 ± 100 310 ± 10 1700 ± 300	–		+	–	$\frac{1}{16}$: +	–	–	+
Fév. 1969	↘ légère des IgG rapides.									

	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"	
	Cellule	Colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P.B.H.
Oct. 1968				–	$\frac{1}{10}$: +++ $\frac{1}{50}$: ++ $\frac{1}{100}$: + $\frac{1}{200}$: ± $\frac{1}{400}$: –	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: ++++ $\frac{1}{100}$: +++ $\frac{1}{200}$: ++± $\frac{1}{400}$: ++ $\frac{1}{800}$: +± $\frac{1}{1600}$: + $\frac{1}{3200}$: –	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: ++++ $\frac{1}{100}$: +++ $\frac{1}{200}$: ++± $\frac{1}{400}$: ++ $\frac{1}{800}$: +± $\frac{1}{1600}$: + $\frac{1}{3200}$: –	$\frac{1}{10}$: + $\frac{1}{50}$: + $\frac{1}{100}$: ± $\frac{1}{200}$: –	
Fév. 1969	$\frac{1}{5}$: + $\frac{1}{50}$: ±	$\frac{1}{5}$: – $\frac{1}{50}$: –							

Mme SAU. (Observation n° 10)

	I.E.P.	Dosage des IgG IgA IgM	B.W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C	I.D.	Fix. du C	I.D.
Mars 1970	↗ des IgG	2420 ± 200 860 ± 300 616 ± 84	Kline = $\frac{1}{2}$: + Kolmer = C : pur : + R : $\frac{1}{2}$: + Nelson et I.F. : −		+	+	−	+	$\frac{1}{16}$: +	−
Oct. 1970	↗ des IgM, et peut-être des IgG et des IgA.	2360 ± 240 700 ± 80 706 ± 94								

	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"	
	cellule	colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P.B.H.
Mars 1970			−	$\frac{1}{8}$: +± $\frac{1}{16}$: + $\frac{1}{64}$: ± $\frac{1}{512}$: −	$\frac{1}{10}$: ++ $\frac{1}{50}$: −	$\frac{1}{10}$: +++± $\frac{1}{50}$: +++ $\frac{1}{100}$: ++± $\frac{1}{200}$: + $\frac{1}{400}$: −	$\frac{1}{10}$: +++± $\frac{1}{50}$: +++ $\frac{1}{100}$: ++± $\frac{1}{200}$: +± $\frac{1}{400}$: −	$\frac{1}{10}$: ++ $\frac{1}{50}$: +± $\frac{1}{100}$: ± $\frac{1}{200}$: −	
Oct. 1970	Noyaux $\frac{1}{5}$: + $\frac{1}{50}$: +	−			$\frac{1}{10}$: ++ $\frac{1}{50}$: ± $\frac{1}{100}$: −	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: +++± $\frac{1}{100}$: +++ $\frac{1}{200}$: ++ $\frac{1}{400}$: −	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: +++± $\frac{1}{100}$: ++± $\frac{1}{200}$: +± $\frac{1}{400}$: −		

Mme SCH. (Observation n° 11)

	I.E.P.	Dosage des IgG IgA IgM	B.W.	Coombs D. et I.	Latex	Waaler-Rose	Ag. Au		Ac. anti-Au	
							Fix. du C	I.D.	Fix. du C	I.D.
Mai 1969	Nale	790 ± 80 375 ± 55 356 ± 60	–	D : –	–	–	–	+	$\frac{1}{8}$: +	–
Août 1970	↗ des IgM.	720 ± 50 430 ± 70 372 ± 48			±	–				

	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie"	
	Cellule	Colloïde				Rein de singe	Estomac humain	Foie humain normal	P.B.H.
Mai 1969	$\frac{1}{5}$: +++ $\frac{1}{50}$: ++±	$\frac{1}{5}$: – $\frac{1}{50}$: –	–	–	–	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: +++± $\frac{1}{100}$: +++ $\frac{1}{200}$: ++± $\frac{1}{400}$: ++ $\frac{1}{800}$: + $\frac{1}{1600}$: ± $\frac{1}{3200}$: –	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: +++± $\frac{1}{100}$: +++ $\frac{1}{200}$: ++± $\frac{1}{400}$: ++ $\frac{1}{800}$: ± $\frac{1}{1600}$: ± ? $\frac{1}{3200}$: –	$\frac{1}{10}$: ++± $\frac{1}{50}$: ++ $\frac{1}{100}$: + $\frac{1}{200}$: –	$\frac{1}{10}$: ++± $\frac{1}{50}$: ++± $\frac{1}{100}$: + $\frac{1}{200}$: + $\frac{1}{400}$: + $\frac{1}{800}$: + $\frac{1}{1600}$: + $\frac{1}{3200}$: +
Août 1970			–	–	–	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: +++± $\frac{1}{100}$: +++ $\frac{1}{200}$: ++ $\frac{1}{400}$: ++ $\frac{1}{800}$: + $\frac{1}{1600}$: ± $\frac{1}{3200}$: –	$\frac{1}{10}$: ++++ $\frac{1}{50}$: ++++ $\frac{1}{100}$: +++± $\frac{1}{200}$: +++ $\frac{1}{400}$: ++± $\frac{1}{800}$: ++ $\frac{1}{1600}$: ± $\frac{1}{3200}$: –		

II - Présentation synthétique des résultats

A - L'IMMUNOELECTROPHORESE

L'immunoélectrophorèse a été normale, quant aux immunoglobulines, 3 fois ; elle a montré une augmentation sélective ou une augmentation globale 8 fois :

- dans les 5 cas d'hépatite chronique évolutive ou de cirrhose évolutive, on a noté 1 fois une augmentation sélective des IgG (obs. n° 4), 1 fois une augmentation des IgM et des IgA (obs. n° 1), 1 fois une augmentation des IgM et des IgG (obs. n° 5).

- dans les 6 cas de cirrhose biliaire primitive, on a noté 4 fois une augmentation sélective des IgM (obs. n° 7, n° 8, n° 9 et n° 11) et 1 fois une augmentation globale des 3 classes d'immunoglobulines (obs. n° 10).

Cependant, dans certains cas (obs. n° 1, n° 7, n° 9 et n° 11), où l'examen a été fait à plusieurs reprises, les résultats n'ont pas toujours été superposables.

B - LE DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

Si l'on désigne les taux d'immunoglobulines (du 1er dosage ou du dosage unique effectué chez les malades) en ne considérant que la valeur limite supérieure, par les symboles suivants :

. Nal ou $\searrow$: $\leqslant$ 1500 mg % pour les IgG, $\leqslant$ 410 pour les IgA, $\leqslant$ 110 pour les IgM

. + = pour les IgG, taux compris entre 1500 et 2000 mg %
pour les IgA, " " " 410 et 500 "
pour les IgM, " " " 110 et 150 "

. ++ = pour les IgG, " " " 2000 et 3000 mg %
pour les IgA, " " " 500 et 800 "
pour les IgM, " " " 150 et 300 "

. +++ = pour les IgG, taux $>$ 3000 mg %
pour les IgA, taux $>$ 800 mg %
pour les IgM, $>$ 300 mg %

voici le tableau qu'on obtient :

diagnostic	Taux d'IgG	Taux d'IgA	Taux d'IgM
H.C.E. (obs. n° 1)	+++	+	+++
C. évolutive (obs. n° 2)	+++	++	Nal
C. évolutive (obs. n° 3)	Nal	très ↘	+++
C. évolutive (obs. n° 4)	++	↘	Nal
C. évolutive (obs. n° 5)	+++	+++	+++
C.B.P. (obs. n° 6)	++	++	++
C.B.P. (obs. n° 7)	+++	++	+++
C.B.P. (obs. n° 8)	+	Nal	+++
C.B.P. (obs. n° 9)	Nal	Nal	+++
C.B.P. (obs. n° 10)	++	+++	+++
C.B.P. (obs. n° 11)	Nal	+	+++

Il faut remarquer de plus des taux très élevés d'IgG dans l'obs. n°2 , d'IgA dans l'obs. n° 5, d'IgM dans les obs. n° 3, n° 9, et n° 10.

On peut noter donc :

. une augmentation simultanée des 3 classes d'Ig dans 5 cas (1 hépatite chronique évolutive, 1 cirrhose évolutive et 3 cirrhoses biliaires primitives.)

. une augmentation isolée d'une classe (IgM dans les obs. n° 3 et n° 9, IgG dans l'obs. n° 4)

. une augmentation de 2 classes (IgG et IgA dans l'obs. n° 2, IgG et IgM dans l'obs. n° 8 ; IgA et IgM dans l'obs. n° 11).

C - LES REACTIONS SEROLOGIQUES DE LA SIPHILIS

Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives dans tous les cas sauf dans l'obs. n° 10 (qui est une cirrhose biliaire primitive), où il existe des réactions dissociées : la réaction de Kolmer et la réaction de Kline sont positives, mais le test de Nelson et l'immuno-fluorescence sont négatifs.

D - LES ANTICORPS ANTI-ERYTHROCYTAIRES

Ils ont été recherchés dans 6 cas seulement.

Le test de Coombs direct pratiqué chez 4 malades a été positif 1 fois (obs. n° 8) mais il s'est négativé 2 ans après ; avec la trypsine et la papaïne, l'agglutination a été obtenue dans l'observation n° 3.

Le test de Coombs indirect a été négatif dans les 2 cas où il a été effectué. Des agglutinines froides ont été retrouvées dans l'obs. n° 8.

E - LES FACTEURS RHUMATOIDES

Diagnostic	test au Latex	réaction de Waaler-Rose
H.C.E. (obs. n° 1)	-	-
C. évolutive (obs.n° 2)	±	non faite
C. évolutive (obs.n° 3)	-	+
C. évolutive (obs.n° 4)	+±	-
C. évolutive (obs. n° 5)	++±	±
C.B.P. (obs. n° 6)	±	-
C.B.P. (obs. n° 7)	++	±
C.B.P. (obs. n° 8)	++	-
C.B.P. (obs. n° 9)	+	-
C.B.P. (obs. n° 10)	+	+
C.B.P. (obs. n° 11)	±	-

Dans les 10 cas où les 2 réactions ont été effectuées, le test au latex a été positif 9 fois (dans 3 cirrhoses évolutives et dans les 6 cirrhoses biliaires primitives).

La réaction de Waaler-Rose a été positive 4 fois (dans 2 cirrhoses évolutives et dans 2 cirrhoses biliaires primitives.

F - LES ANTICORPS DETECTES PAR IMMUNOFLUORESCENCE ET LES CELLULES DE HARGRAVES

La présence des anticorps est désignée par + sans tenir compte de leur titre ni de l'intensité de la fluorescence.

Diagnostic	Ac. anti-Thyroïdiens		Cellules de Hargraves	Ac. anti-nucléaires *	Ac. anti-muscle lisse	Ac. anti-Mitochondrie		Ac. "anti-foie" humain normal
	Cellule	Colloïde				Rein de singe	Estomac humain	
H.C.E. (obs. n° 1)	–	–	– (4 et 3 ans avant)	–	+	+ **	+ ***	–
C. évolut. (obs. n° 2)	–	–		–	+	+ **	+ ***	–
C. évolut. (obs. n° 3)	–	–	–	+	–	–	–	–
C. évolut. (obs. n° 4)	–	–	– (2 ans avant)	+	+	–	–	–
C. évolut. (obs. n° 5)	–	–		–	+	+ **	+ ***	–
C.B.P. (obs. n° 6)	+	–	–	+	–	+	+	+
C.B.P. (obs. n° 7)	+	–	–	–	+	+	+	+
C.B.P. (obs. n° 8)	+	–		–	–	+	+	+
C.B.P. (obs. n° 9)	+ (1an plus tard)	–		–	+	+	+	+
C.B.P. (obs. n° 10)	– (8 mois plus tard)	–	–	+	+	+	+	+
C.B.P. (obs. n° 11)	+	–	–	–	–	+	+	+

* Dans les cas positifs, il a toujours été observé une fluorescence homogène des noyaux.
** Ces cas donnent sur rein une fluorescence atypique (cf. résultats des obs. n° 1, 2 et 5).
*** Ces cas donnent aussi sur estomac une fluorescence atypique (cf. résultats des obs. n° 1, 2 et 5).

Diagnostic	Nombre de cas étudiés	Ac. anti-nucléaires (nb. de +)	Ac. anti-muscle lisse (nb. de +)	Ac. anti-Mitochondrie				Ac. "anti-foie" humain normal (nb. de +)	Ac. anti-cytoplasme thyroïdien (nb. de +)
				Titre $\leq \frac{1}{50}$	Titre $= \frac{1}{200}$	Titre $\geq \frac{1}{800}$	Nombre total de +		
HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE et CIRRHOSE EVOLUTIVE	5	2	4	3	0	0	3 *	0	0
CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE	6	2	3	0	1	5	6	6	5 **

* Fluorescence cytoplasmique atypique.

** Fluorescence cytoplasmique de type granuleux
(le 6ème cas de cirrhose biliaire primitive (obs. n° 10) provoque sur thyroïde une fluorescence nucléaire que l'on retrouve sur foie de cobaye).

G - LE CAS PARTICULIER DES ANTICORPS «ANTI-FOIE»

recherchés sur le propre foie des malades (obtenu par ponction biopsie hépatique).

3 biopsies hépatiques ont été étudiées (obs. n°6, n°7 et n° 11) en présence :

- d'une part du sérum autologue,
- d'autre part de conjugués fluorescents anti-gammaglobulines polyvalents ou spécifiques.

Dans un cas (obs. n°6), le sérum a révélé une fluorescence cytoplasmique des hépatocytes jusqu'à la dilution de 1/800. L'emploi de conjugués fluorescents seuls a donné un résultat négatif.

Dans les 2 autres cas (obs. n°7 et n°11), les sérums ont aussi provoqué une fluorescence granuleuse des hépatocytes persistant au-delà de la dilution de 1/3200, avec une intensité peu proportionnelle à la dilution (au moins dans l'obs. n° 7).

Le tampon seul, le sérum humain normal et les sérums fluorescents spécifiques anti IgG, anti IgA, anti IgM ont donné le même résultat.

Les coupes de foie non traitées ne sont pas auto-fluorescentes.

H - L'ANTIGENE «AUSTRALIA» ET L'ANTICORPS CORRESPONDANT

Diagnostic	Antigène Australia		Anticorps anti-Australia	
	Fixation du C	Immuno diffusion	Fixation du C	Immuno diffusion
H.C.E. (Obs. n° 1)	+	-	+	-
C. évolutive (Obs. n° 3)	+	+	+	-
C. évolutive (Obs. n° 4)	non faite	+	non faite	+
C. évolutive (Obs. n° 5)	+	+	+	-
C.B.P. (Obs. n° 6)	+	-	+	-
C.B.P. (Obs. n° 7)	+	-	+	-
C.B.P. (Obs. n° 8)	-	-	-	-
C.B.P. (Obs. n° 9)	+	-	-	+
C.B.P. (Obs. n° 10)	-	+	+	-
C.B.P. (Obs. n° 11)	-	+	+	-

Antigène Australia.

Les sérums n'ont été testés qu'une fois.

- Par la réaction de fixation du Complément, l'antigène Au a été retrouvé 6 fois dans les 9 cas étudiés (3 H.C.E. et C. évolutives et 3 C.B.P.).
- Par la réaction d'immuno-diffusion, il a été retrouvé 5 fois sur les 10 cas étudiés (3 C. évolutives et 2 C.B.P.).

- Les 2 réactions donnent un résultat parallèle 3 fois seulement (négatif 1 fois, positif 2 fois) ; dans les autres cas, la réaction de fixation du Complément est seule positive 4 fois, l'immuno-diffusion est seule positive 2 fois.

Anticorps anti-Au

- par la réaction de fixation du Complément l'anticorps anti Au a été retrouvé 7 fois dans les 9 cas étudiés (3 H.C.E. ou C. évolutives, 4 C.B.P.)
- par la réaction d'immuno-diffusion, il n'a été noté que 2 fois sur les 10 cas étudiés (1 C. évolutive et 1 C.B.P.).
- Les 2 réactions ne donnent un résultat parallèle qu' 1 fois (obs. n° 8) ; l'immuno-diffusion a été positive dans 1 cas où la fixation du Complément était négative.

Présence simultanée de l'antigène Au et de l'anticorps anti Au :

- par la fixation du Complément antigène et anticorps ont été présents ensemble dans 5 cas.
- par l'immuno-diffusion, ils ne l'ont été qu'1 fois.

I - LES TESTS CUTANES

Ils n'ont été pratiqués que dans 3 cas de cirrhose biliaire primitive (Obs. n° 6, n°7 et n° 8) ; dans les obs. n° 6 et n° 7, ils avaient été prévus également pour surveiller l'action du sérum anti-lymphocytaire (S.A.L.).

Les 3 fois, l'intradermoréaction à la tuberculine (50 unités) s'est avérée négative (même avant le S.A.L.), ainsi que l'intradermoréaction à la candidine.

Les test microbiens (streptocoques, staphylocoques) ont donné en revanche des résultats divers :

test aux staphylocoques positif dans l'obs. n° 6
test aux streptocoques positif dans l'obs. n° 8.

Dans l'obs. n° 6, le test microbien s'est négativé au cours du traitement par le S.A.L.

Planche photographique n°1

Photographie 1 : Frédérique ESM. - Biopsie hépatique chirurgicale (juillet 1967). Coloration : H.E.S.
L'infiltrat mononucléé dense, lymphocytaire et plasmocytaire, de l'espace porte (à droite) envahit le parenchyme (à gauche) et rompt la plaque limitante. Les hépatocytes situés à la périphérie de l'espace porte sont clarifiés et ballonisés. Certains ont disparu. C'est l'aspect typique de la "piece-meal" nécrose de l'hépatite chronique agressive. (Photographie réalisée par le Docteur A. CHAMLIAN, service du Professeur H. MONGES).

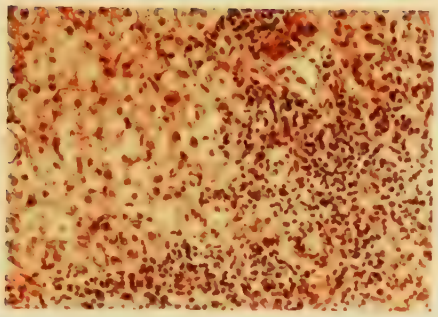
Photographie 2 : Mme VER - Biopsie hépatique chirurgicale (janvier 1969) Coloration : Trichrome.
On note, au centre de l'espace porte, un canal biliaire entouré d'un manchon inflammatoire dense constitué de lymphocytes et de plasmocytes. Les cellules de l'épithélium biliaire sont le siège d'altérations dystrophiques. Ces lésions sont caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive au stade I. On remarque également l'épaississement fibreux de l'espace porte. (Photographie réalisée par le Docteur A. CHAMLIAN, service du Professeur H. MONGES).

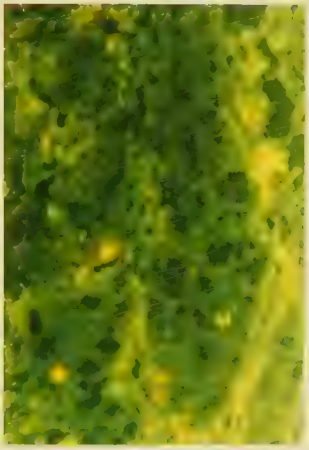
Photographie 3 : Anticorps anti-mitochondrie :
mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur coupes de muqueuse gastrique fundique humaine, en utilisant le sérum de Mme VER. (septembre 1969), dilué au 1/50. Le cytoplasme des cellules pariétales gastriques présente une fluorescence intense et non homogène. Les autres cellules des glandes gastriques ne sont pratiquement pas fluorescentes. (Grossissement : x 400).

Photographie 4 : Aspect obtenu par immunofluorescence indirecte sur coupes de muqueuse gastrique fundique humaine, en utilisant un sérum humain normal. On note l'absence de fluorescence des cellules des glandes gastriques. (Grossissement : x 400).

Photographie 5 : Anticorps anti-mitochondrie :
mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur coupes de rein de singe, en utilisant le sérum de Mme VER. (septembre 1969) dilué au 1/50. Le cytoplasme des cellules des tubules distaux et du tubule collecteur (en bas) présente une fluorescence intense et non homogène (à gros grains). Les tubules proximaux ne sont pratiquement pas fluorescents. (Grossissement : x 400).

Photographie 6 : Anticorps anti-muscle lisse :
mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur coupes de musculeuse gastrique humaine, en utilisant le sérum de Josiane MIL. (novembre 1969) dilué au 1/10. Les fibres musculaires lisses présentent une fluorescence homogène. (Grossissement : x 400).





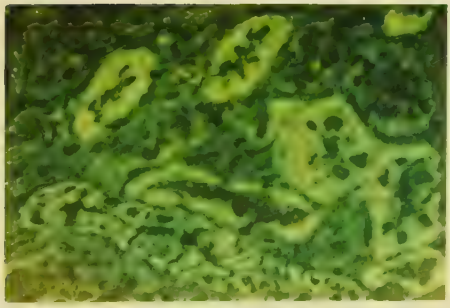


Planche photographique n°1

1	2
3	4
5	6

Planche photographique n°2

Photographie 7 : Anticorps "anti-foie" :
anticorps anti-canal biliaire mis en évidence par immunofluorescence indirecte et contre coloration au bleu d'EVANS sur coupes de foie humain normal, en utilisant le sérum de Mme VER. (mars 1969) dilué au 1/10. Le cytoplasme et la membrane des cellules (au centre de la photographie) sont fluorescents. Cet anticorps, vu le substrat utilisé , est différent de l'anticorps anti-canal biliaire décrit par PARONETTO (Grossissement : x 100).
(Photographie réalisée par Mlle C. HENRY, Laboratoire d'Immunologie du Professeur DEPIEDS).

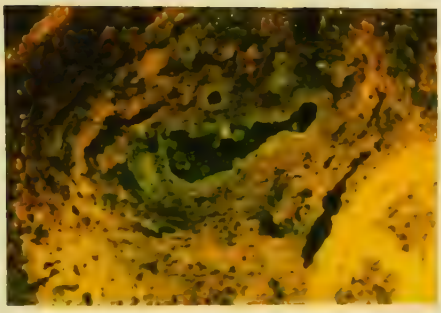
Photographie 8 : Anticorps "anti-foie" :
mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur coupes du foie de Mme VER. obtenu par P.B.H. (septembre 1969) en utilisant le sérum autologue dilué au 1/50. Le cytoplasme des hépatocytes présente une fluorescence non homogène (à gros grains), ce qui évoque la présence d'un anticorps anti-mitochondrie. (Grossissement : x 400).

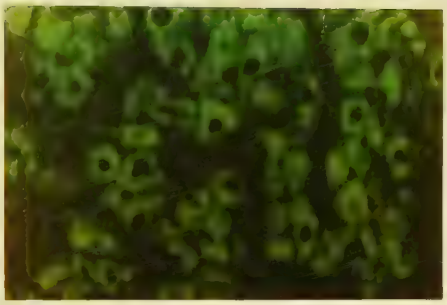
Photographie 9 : Anticorps anti-nucléaire :
mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur coupes de foie de cobaye, en utilisant le sérum de Mme SAU. (mars 1970) dilué au 1/8. On note la fluorescence homogène des noyaux des hépatocytes.
(Grossissement : x 400).

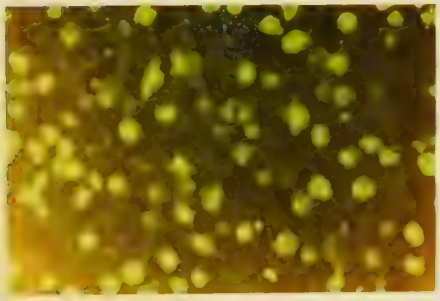
Photographie 10 : Anticorps anti-nucléaire :
mis en évidence par immunofluorescence indirecte et contre coloration au bleu d'Evans sur coupes de foie de cobaye, en utilisant le sérum de Mme SAU. (mars 1970) dilué au 1/8. Les hépatocytes , non fluorescents, présentent une coloration rouge ; les noyaux conservent une fluorescence verte spécifique. (Grossissement : x 400).

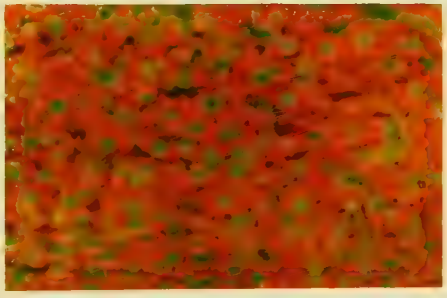
Photographie 11 : Immunoélectrophorèse du sérum de Mme MEN. (novembre 1970) en utilisant un immunsérum anti-protéines plasmatiques (Laboratoires BEHRING WERKE). En haut, le sérum humain normal est séparé en de nombreux arcs correspondant de la gauche vers la droite à l'albumine, aux α_1 globulines, aux α_2 globulines, aux β_1 globulines et aux immunoglobulines IgM, IgA et IgG.
En bas, le sérum de la malade montre essentiellement une augmentation des IgM, des IgA et des IgG par rapport au sérum humain normal.

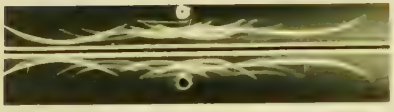
Photographie 12 : Immunoélectrophorèse du sérum de Frédérique ESM.(mai 1970), en utilisant un immunsérum anti-protéines plasmatiques (Laboratoires BEHRING WERKE).
En haut, le sérum humain normal.
En bas, le sérum de la malade qui montre une augmentation des IgM, des IgA et peut-être des IgG.











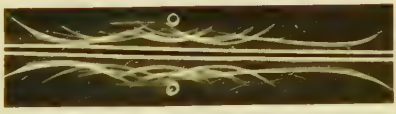


Planche photographique n°2

7	8
9	10
11	12

Chapitre IV

DISCUSSION

Les résultats obtenus chez les 11 malades étudiés appellent plusieurs commentaires. Cependant, avant de les comparer aux données de la littérature, un problème de classification diagnostique doit être soulevé.

Deux observations (n° 4 et n° 5), en effet, ont été réunies au groupe des cirrhoses évolutives bien que, dans les 2 cas, les examens anatomopathologiques ne montrent aucun signe d'activité (absence de "piece-meal" nécrose et d'infiltration inflammatoire importante). Or, les caractères cliniques, biologiques (hypergammaglobulinémie importante, V.S. très accélérée, activité transaminasique évoluant par poussées surtout dans l'observation n° 4) et immunologiques (présence de l'anticorps anti muscle lisse et de l'anticorps anti-nucléaire dans l'observation n° 4, présence de l'anticorps anti muscle lisse et de l'anticorps anti mitochondrie dans l'observation n° 5) sont très évocateurs d'une hépatopathie chronique évolutive. Cette discordance peut être expliquée de deux façons qui d'ailleurs ne s'excluent pas :

- soit les signes histologiques d'évolutivité ont été effacés par le traitement corticoïde prolongé, comme le suggère PAGE (137) ;
- soit, bien que dans un cas (obs. n° 4) il se soit agi d'une biopsie chirurgicale, les prélèvements ont porté sur un foyer inactif, la répartition parcellaire des lésions étant un caractère commun dans cette affection.

Cette dernière remarque est aussi applicable à la ponction biopsie hépatique de l'obs. n° 10 dont le contexte clinique, biologique et immunologique (présence de l'anticorps anti nucléaire et surtout de l'anticorps anti mitochondrie à titre élevé) est tout à fait en faveur du diagnostic de cirrhose biliaire primitive. D'autre part, au stade de cirrhose confirmée, il est souvent difficile, histologiquement, de reconnaître les lésions caractéristiques de la maladie biliaire.

I - Discussion des résultats obtenus

A - L'IMMUNOELECTROPHORESE ET LE DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

1 - L'immunoélectrophorèse ne nous paraît pas être un élément diagnostique important dans l'hépatite chronique évolutive et dans la cirrhose évolutive:

en effet, sauf dans un cas, elle ne montre pas l'augmentation sélective ou très prépondérante des Ig G décrite par HOBBS (89), BULIGESCO (20), MAC LACHLAN (122) et SCALISE (166). De plus, 2 fois, elle est normale.

De même, dans la cirrhose biliaire primitive, l'augmentation sélective des Ig M n'est pas constante, bien qu'elle ait été observée 4 fois sur les 6 cas étudiés.

L'existence d'une immunoélectrophorèse normale dans 1 cas suffit à réduire considérablement sa valeur.

Enfin, la variabilité des résultats, chez le même malade, lorsque l'examen a été pratiqué à plusieurs reprises, va dans le même sens.

2 - Le dosage des immunoglobulines offre un aspect quantitatif encore plus évident.

L'augmentation globale des 3 classes d'immunoglobulines a été notée dans pratiquement la moitié des cas d'hépatite chronique évolutive (ou de cirrhose évolutive) et de cirrhose biliaire primitive. L'élévation isolée du taux d'Ig M existe aussi bien dans une affection que dans l'autre. Cependant, la prépondérance des Ig M paraît plus nette dans la cirrhose biliaire primitive.

La présence isolée d'une Ig G augmentée n'a été obtenue que dans un cas de cirrhose évolutive.

Ces résultats rejoignent ceux de FEIZI (55) avec qui on peut retenir que, dans les hépatopathies chroniques évolutives, les modifications des immunoglobulines sont rarement sélectives et que l'élévation prépondérante des Ig G dans l'hépatite chronique évolutive et des Ig M dans la cirrhose biliaire primitive n'offre pas d'orientation diagnostique certaine.

B - LES ANTICORPS D'INTERET SECONDAIRE

1. LES FAUSSES REACTIONS SEROLOGIQUES POSITIVES DE LA SYPHILIS

Elles n'ont été observées qu'une fois chez les 11 malades testés. Cette rareté a été soulignée par NAKACHE (130).

2. LES ANTICORPS ANTI-ERYTHROCYTAIRES

Ils ont été trop rarement notés pour en tirer des conclusions.

Cependant leur faible fréquence est également signalée par FODOR (58-59), LEVY (108), MAC LACHLAN (122) et NAKACHE (130).

Les 2 seuls malades chez qui ils existaient présentaient une anémie nette, associée d'ailleurs à une leucopénie.

3. LES FACTEURS RHUMATOIDES

Comme le montrent la plupart des auteurs, le test au latex paraît plus souvent positif que la réaction de Waaler-Rose.

Les facteurs rhumatoïdes existent dans l'hépatite chronique évolutive

et dans la cirrhose biliaire primitive ; vu le trop petit nombre de cas étudiés, la fréquence excessive de positivité du test au latex dans cette dernière n'est pas interprétable.

Aucune signification pronostique ne paraît se dégager de notre exploration à l'inverse d'ATWATER (7) et de LEVY (108).

C - LES ANTICORPS ANTI-THYROIDIENS

Deux remarques s'imposent à leur propos :

. les anticorps anti-colloïde n'ont été retrouvés dans aucun cas.

. les anticorps anti-cellules thyroïdiennes ont été notés dans 5 cas sur 6 de cirrhose biliaire primitive. Le caractère granuleux de la fluorescence cytoplasmique et l'existence chez ces malades d'anticorps anti mitochondrie (détectés sur muqueuse gastrique humaine et sur rein de singe) suggèrent fortement qu'il s'agit en fait d'anticorps cytoplasmiques non spécifiques d'organe, anti-mitochondrie et non anti-microsome.

Le taux, plus faible sur la thyroïde, des anticorps peut s'expliquer par la fixation préalable des coupes à l'acétone (qui altère l'antigène mitochondrial, de nature lipoprotéique).

La preuve définitive ne pourra être apportée que par l'absorption des sérums positifs avec des mitochondries de foie ou de rein et par l'extinction de la fluorescence sur la thyroïde après ce traitement. Un autre moyen sera l'utilisation de la réaction d'hémagglutination passive avec l'antigène microsomal thyroïdien, permettant la détection spécifique des anticorps anti-cellules thyroïdiennes.

D - LES ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES ET LES CELLULES DE HARGRAVES

Le caractère homogène de la fluorescence nucléaire, dans tous les cas, souligne la présence d'anticorps anti-nucléo-protéine (ou anti D. N. P.) qui est responsable également du phénomène LE.

Les cellules de Hargraves n'ont été notées dans aucun des cas, malgré des examens répétés. Les résultats dans la littérature sont variables selon les auteurs, probablement à cause de la "sortie" intermittente des cellules LE (VARAY 194).

Les anticorps anti nucléaires, chez les malades étudiés, se répartissent également dans l'hépatite chronique évolutive (et dans la cirrhose évolutive) et dans la cirrhose biliaire primitive (2 cas positifs dans chaque affection). Il faut signaler que, dans 1 cas (obs. n° 10), ils ont été révélés non seulement par le substrat habituel (foie de cobaye) mais aussi par la thyroïde humaine.

E - L'ANTICORPS ANTI-MUSCLE LISSE

Les résultats obtenus sont en accord avec les grandes statistiques (DONIACH 40 et WALKER 100) :

. l'anticorps anti muscle lisse n'est pas spécifique de l'hépatite chronique

évolutive, puisqu'il existe aussi dans la cirrhose biliaire primitive (3 cas positifs sur 6) ;

. il est cependant le plus fréquent dans la première affection (4 cas positifs sur 5).

Son titre est en général faible (comparé à celui de l' anticorps anti mitochondrie) : il ne dépasse le 1/100 que dans 1 cas.

Il n'a jamais été possible, dans les cas positifs, d'observer une fluorescence associée des glomérules rénaux ou des canalicules biliaires, comme WHITTINGHAM (206) l'indique.

F - L'ANTICORPS ANTI-MITOCHONDRIE

Là encore, les résultats obtenus rejoignent ceux de la littérature (DONIACH 40-43, WALKER 199-200). La présence de l'anticorps anti-mitochondrie dans les 6 cas de cirrhose biliaire primitive étudiés, ainsi que son titre élevé ($\geqslant \frac{1}{800}$ dans 5 cas) soulignent son intérêt diagnostique.

Cependant, il n'est pas spécifique au sens strict du terme de cette affection, puisqu'on le retrouve, à titre nettement plus faible il est vrai, dans l'hépatite chronique évolutive (3 cas sur 5) où il provoque d'ailleurs une fluorescence cytoplasmique atypique et plus complexe, laissant penser qu'il existe plusieurs systèmes antigène-anticorps (DONIACH 40). Comme cette dernière l'a noté, il n'a aucun parallélisme avec la durée de l'affection, avec la présence et le titre d'anticorps anti-nucléaires, l'intensité de l'ictère, le taux de gammaglobulines et de phosphatases alcalines et le taux d'Ig M sérique.

G - LES ANTICORPS «ANTI-FOIE»

1. SUR LE FOIE HUMAIN NORMAL

Le parallélisme net, dans les cirrhoses biliaires primitives, entre l'anticorps anti-mitochondrie et la fluorescence granuleuse des hépatocytes normaux, suggère nettement que les anticorps "anti-foie" ainsi détectés sont en réalité des anticorps anti-mitochondrie, non spécifiques d'organe. Leur titre, nettement inférieur sur le foie, ainsi que leur absence dans les 3 cas d'hépatite chronique évolutive possédant l'anticorps anti-mitochondrie sont vraisemblablement expliqués par le fait que le foie est un mauvais substrat pour révéler ce dernier (DONIACH 40), l'aspect uniforme des coupes de cet organe rendant souvent difficile la distinction entre fluorescence spécifique et fluorescence parasite.

Ici encore, le seul moyen de le prouver sera l' absorption du sérum par des mitochondries purifiées de foie.

Dans l'obs. n° 6 (qui est une cirrhose biliaire primitive), un anticorps anti canal biliaire a été retrouvé sur foie humain normal. Il n'a plus été détecté par la suite, même sur le propre foie, prélevé par ponction biopsie, de la malade. Il est difficile d'interpréter cet anticorps ; en tout cas il paraît distinct de l'anticorps anti-canal biliaire, décrit par PARONETTO (144), qui ne peut être mis en évidence que sur le foie pathologique.

2. SUR LE FOIE AUTOLOGUE

Les 3 cas où ont été révélés des anticorps "anti-foie" autologue s'interprètent de façon différente.

Dans le premier cas (obs. n° 6), l'aspect granuleux de la fluorescence et le titre superposable de l'anticorps noté laissent penser qu'il s'agit de l'anticorps anti-mitochondrie.

Dans les 2 autres cas (obs. n° 7 et n° 11), les modalités d'obtention de la fluorescence évoquent bien la révélation d'une fixation in vivo d'anticorps sur le propre foie du malade, comme l'a décrit LEVY (108).

H - L'ANTIGENE AUSTRALIA ET L'ANTICORPS CORRESPONDANT

Une remarque préliminaire s'impose : la réaction de fixation du complément plus sensible est plus fréquemment positive que l'immuno-diffusion ; c'est vrai pour l'antigène Australia, mais c'est encore plus net pour l'anticorps correspondant. Ceci rejoint les observations de KABOTH (100). Cependant, certains cas ne sont positifs qu'en immuno-diffusion probablement parce que, comme le pense SOULIER (183), l'activité anti complémentaire du sérum gène l'appréciation de la fixation du complément. Pour certains, d'ailleurs, cette activité anti complémentaire serait due à l'existence de complexes antigène Australia-anticorps.

1. L'ANTIGENE AUSTRALIA

Si l'on tient compte des résultats globaux de l'immuno-diffusion et de la fixation du complément, 9 malades sont positifs sur les 10 étudiés (4 hépatites chroniques évolutives sur 4, 5 cirrhoses biliaires primitives sur 6).

Pourtant les sérums n'ont été testés qu'une fois alors que la présence intermittente de l'antigène Australia est connue.

Cette donnée s'oppose tout à fait aux statistiques de FOX (62), REINICKE (159) qui ne trouvent jamais l'antigène dans les hépatopathies chroniques évolutives, et de HUNTER (94) et MATHEWS (124) qui ne le notent que rarement.

Elle se rapproche au contraire des observations de KROHN (102) dans la cirrhose biliaire primitive.

L'interprétation d'un tel résultat est difficile :

. existe-t-il une répartition remarquablement fréquente de l'antigène Au dans nos régions méditerranéennes ou une prédisposition particulière ? C'est possible, puisque SHERLOCK (181) retrouve surtout l'antigène chez les malades d'origine grecque.

. l'utilisation d'une technique plus sensible que l'immuno-diffusion suffit-elle à expliquer ces divergences ? C'est également plausible vu que KROHN (102) obtient une fréquence très élevée en utilisant l'immunoélectroosmophorèse.

D'autre part, tous les malades Au positifs étudiés possèdent des anticorps (anti-nucléaires, anti-muscle lisse et/ou anti-mitochondrie), ce qui est également en désaccord complet avec les études sur de grandes séries de

BULKLEY(21), GATEAU (67), GITNICK (71), MATHEWS (124), SHERLOCK (181) et WRIGHT (210).

Les implications pathogéniques de ces résultats sont troublantes. En effet, il paraît actuellement probable que les hépatopathies chroniques évolutives peuvent avoir plusieurs étiologies :

- une étiologie auto-immune (le ou les virus de l'hépatite créant la lésion initiale, mais disparaissant rapidement) ;
- une étiologie virale (la persistance du ou des virus de l'hépatite expliquant à elle seule la perpétuation des lésions).

Une troisième hypothèse peut être envisagée, bien que le nombre de malades testés soit par trop insuffisant et bien qu'il soit difficile de préjuger de la persistance de l'antigène Australia, les sérums n'ayant été testés qu'une fois. La théorie auto-immune n'est pas incompatible avec la théorie virale ; les réactions auto-immunes, soit dirigées contre le virus, soit dirigées contre des antigènes hépatiques modifiés par la présence permanente du virus, réagiraient par réaction croisée contre des antigènes hépatiques normaux. Ainsi se créerait le cercle vicieux de l'auto-entretien.

2. L'ANTICORPS ANTI-AUSTRALIA

Il est retrouvé très fréquemment chez les malades étudiés (9 cas positifs sur 10 en considérant l'ensemble des résultats). Là encore, le pourcentage est particulièrement élevé.

Enfin, il peut coexister avec l'antigène dans certains cas.

II - Les tests cutanés

Dans les 3 cirrhoses biliaires primitives où ils ont été effectués (obs. n° 6, n° 7 et n° 8), les intradermoréactions à la tuberculine et à la candidine ont été négatives. Bien que ces tests n'explorent que superficiellement les mécanismes de l'hypersensibilité retardée, ils regroupent les observations beaucoup plus précises (par la pratique du test de transformation blastique) de FOX (60-61-63) sur l'altération, dans cette affection, de l'immunité à médiation cellulaire.

III - Synthèse

A - VALEUR DIAGNOSTIQUE DES ANTICORPS CIRCULANTS

De l'ensemble des statistiques de la littérature et des quelques cas étudiés ici, il ressort que, parmi les nombreux anticorps circulants décrits, trois occupent une place prépondérante dans le diagnostic des hépatopathies chroniques évolutives : les anticorps anti-nucléaires, les anticorps anti-muscle lisse et surtout l'anticorps anti-mitochondrie.

B - EVOLUTION DES IMMUNOGLOBULINES ET DES ANTICORPS CIRCULANTS SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT

Dans 2 cas (obs. n° 6 et n° 7), le bilan immunologique a pu être effectué avant et après traitement immuno-suppresseur par le sérum antilymphocytaire.

Dans l'obs. n° 6, les immunoglobulines n'ont subi pratiquement aucune modification, de même que le titre de l'anticorps anti-mitochondrie. Seul l'anticorps anti-nucléaire a disparu sous traitement, mais son titre était très faible au départ.

Dans l'obs. n° 7, en revanche, les taux des IgG et des IgM ont nettement diminué , ainsi que le titre de l'anticorps anti-mitochondrie. L'anticorps anti-muscle lisse, en revanche, est resté inchangé.

Dans les autres cas où le bilan a pu être repratiqué, les immunoglobulines et les anticorps n'ont pratiquement pas varié. C'est en général le fait habituel (PAGE 137), alors que pour SCHNEIDER (174) les corticoïdes et les immuno-suppresseurs améliorent nettement les signes biologiques et les gammaglobulines.

C - CORRELATIONS HISTO-IMMUNOLOGIQUES

1. DANS L'HEPATITE CHRONIQUE EVOLUTIVE ET DANS LA CIRRHOSE EVOLUTIVE

Dans 3 observations (n° 1, n° 2 et n° 3), la présence de l'anticorps anti-muscle lisse (associé à l'anticorps anti-mitochondrie) ou de l'anticorps anti-nucléaire a pu être corrélée à l'existence de signes anatomopathologiques d'évolutivité.

L'intérêt de cette corrélation est soulignée par ALPERT (2) pour qui il existe un rapport étroit entre l'existence des anticorps précédents et l'agressivité histologique.

Dans les 2 cas restants, un tel lien n'a pu être réalisé, les signes histologiques étant inactifs, comme ceci a été signalé au début de cette discussion.

2. DANS LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

Dans la cirrhose biliaire primitive, en revanche, si la présence et surtout le titre de l'anticorps anti-mitochondrie correspondaient dans 5 cas sur 6 aux signes histologiques de l'affection, il a été impossible d'établir une corrélation entre l'anticorps et le stade histologique de la maladie. Les titres ont été identiques dans les stades I (obs. n° 6), II-III (obs. n° 8), III (obs. n° 9) et IV (obs. n° 7 et n° 11).

HADZIYANNIS (81) a souligné l'absence de parallélisme entre tests immunologiques et critères histologiques de classement.

D - CRITERES IMMUNOLOGIQUES D'EVOLUTIVITE

Il existe des critères d'évolutivité cliniques, biologiques et anatomopathologiques. Peut-on dégager des critères immunologiques ?

Oui, pour ALPERT (2) qui note des corrélations histo-immunologiques étroites dans l'hépatite chronique évolutive.

La réponse paraît plus difficile dans la cirrhose biliaire primitive où ni le taux d'Ig M, ni la présence ou le titre d'anticorps anti-mitochondrie ne suivent l'évolution (DONIACH 40, HADZIYANNIS 81).

En fait, certains anticorps (anti-nucléaire, anti-muscle lisse et anti-mitochondrie) ont une valeur diagnostique, mais ne paraissent pas avoir de signification pronostique. La persistance de leur présence et de leur titre malgré le traitement corticoïde ou immuno-dépresseur a un intérêt certain. Cependant, ce n'est que la convergence des signes cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques et immunologiques qui peut le plus souvent assurer le diagnostic et laisser entrevoir le pronostic.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'exploration immunologique de onze malades atteints d'une hépatopathie chronique évolutive (hépatite chronique évolutive ou cirrhose évolutive chez 5 d'entre eux, cirrhose biliaire primitive chez les 6 autres) a été l'occasion de faire une revue de la littérature.

Des anomalies des protéines sériques, en particulier des immunoglobulines et la présence de nombreux anticorps circulants sont fréquemment notées.

L'immunoélectrophorèse, complétée par le dosage des immunoglobulines, met en évidence une augmentation globale des Ig G, des Ig A et des Ig M, avec peut-être une élévation prépondérante des Ig G dans l'hépatite chronique évolutive et des Ig M dans la cirrhose biliaire primitive. Ces modifications ne sont pas spécifiques de ces affections puisqu'on peut également les trouver dans les autres maladies hépatiques chroniques. De même, l'existence de fausses réactions sérologiques positives de la syphilis, d'auto-agglutinines dirigées contre les éléments figurés du sang et de facteurs rhumatoïdes n'ont qu'un intérêt diagnostique limité.

En revanche, parmi les multiples anticorps circulants que détecte l'immunofluorescence indirecte, trois possèdent une valeur diagnostique certaine: les anticorps anti-nucléaires, l'anticorps anti-muscle lisse et l'anticorps anti-mitochondrie.

Les anticorps antinucléaires, à un titre $\geqslant \frac{1}{20}$, ne sont pratiquement retrouvés que dans l'hépatite chronique évolutive (où l'on peut découvrir, mais plus rarement, des cellules de Hargraves), dans la cirrhose cryptogénétique et dans la cirrhose biliaire primitive.

L'anticorps anti-muscle lisse est noté avec une grande fréquence dans l'hépatite chronique évolutive mais on le rencontre aussi dans la moitié des cas de cirrhose biliaire primitive et dans un tiers des cas de cirrhose cryptogénétique.

L'anticorps anti-mitochondrie, enfin, n'est pas spécifique, au sens strict, de la cirrhose biliaire primitive (où il est présent dans 88 % des cas), puisqu'il existe aussi dans l'hépatite chronique évolutive et dans la cirrhose cryptogénétique. Mais il prend toute sa valeur dans le diagnostic différentiel de la cholestase chronique : il est extrêmement rare, en effet, et son titre est toujours faible, dans les ictères cholestatiques viraux ou médicamenteux. Il est remarquablement absent dans les obstructions de la voie biliaire principale et dans la cirrhose biliaire secondaire.

La notion d'anticorps "anti-foie" spécifiques est très controversée et, pour l'instant, purement hypothétique.

A côté de l'immunité humorale, les rares études de l'immunité à médiation cellulaire ont mis en évidence une stimulation des lymphocytes des malades par un extrait de leur propre foie, alors que les réactions cutanées à des antigènes courants comme la tuberculine sont négatives et que la phytohémagglutinine induit une transformation blastique faible.

Sur le plan de la pathogénie, deux théories tentent d'expliquer le phénomène mystérieux de l'auto-entretien des lésions hépatiques dans ces affections.

Les arguments en faveur de la théorie auto-immune sont nombreux, mais l'impossibilité actuelle d'obtenir un modèle expérimental valable ne permet que des suppositions. La théorie uniciste des auteurs anglo-saxons réunit élégamment dans une pathogénie commune hépatite chronique évolutive, cirrhose biliaire primitive et cirrhose cryptogénétique.

La deuxième théorie invoque la persistance du ou des virus de l'hépatite, qui serait seule responsable de l'auto-évolutivité.

La découverte récente de l'antigène Australia et sa recherche systématique dans les hépatopathies chroniques évolutives associée à celle des anticorps circulants semblent diviser ces affections en deux groupes étiopathogéniques :

- dans le premier groupe, le virus, par sa persistance, perpétuerait, à lui seul, les lésions.
- le deuxième groupe, dans lequel l'antigène Australia est toujours absent alors qu'on trouve des auto-anticorps anti-tissu, répondrait à un mécanisme auto-immun.

La mise en évidence concomittente de l'antigène Australia et des anticorps antinucléaires, anti-muscle lisse ou anti-mitochondrie chez la plupart des malades étudiés dans ce travail paraît réunir en une seule et même argumentation théorie auto-immune et théorie virale.

De nombreuses études restent à faire à la fois pour isoler les antigènes hépatiques en cause et pour arriver à créer, chez l'animal, des lésions évolutives comparables à celles des maladies humaines. Ces recherches fondamentales permettront peut-être alors de mieux saisir la signification des nombreuses anomalies immunologiques présentes dans les hépatopathies chroniques évolutives. Pour l'instant, en tous cas, par les critères qu'elle a permis de dégager, l'immunologie a sa place, à côté de la clinique, de la biologie et de l'anatomo-pathologie, dans le diagnostic de ces affections.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALBANO (O.), PAPANICOLAOU (N.), BUFFE (D.), CAROLI (J.) et BURTIN (P.) - Electrophorèse et immunoélectrophorèse des sérums de cirrhose biliaire primitive - Rev. Int. Hépat., 1966, 16, 207-215.

2 - ALPERT (L.I.) and VETANCOURT (R.) - Chronic hépatitis. A clinico-pathologic study of 75 cases - Arch. Path., 1969, 88, 593-601.

3 - ASHERSON (G.L.) - Antibodies against nuclear and cytoplasmic cell constituants in systemic lupus erythematosus and other diseases - Brit. J. Exp. Path., 1959, 40, 209-215.

4 - ASHERSON (G.L.) and BROBERGER (O.) - Incidence of hœmagglutinating and complement-fixing antibodies - Brit. Med. J., 1961, 1, 1429-1433.

5 - ASHERSON (G.L.) and DUMONDE (D.C.) - Autoantibody production in rabbits. II Organ-specific autoantibody in rabbits injected with rat tissues - Immunology, 1963, 6, 19-29.

6 - ASHERSON (G.L.) and ROSE (M.E.) - Autoantibody production in rabbits. III The effect of infection with "Eimeria stiedae" and its relation to natural antibody - Immunology, 1963, 6, 207-216.

7 - ATWATER (E.C.) and JACOX (R.F.) - The latex-fixation test in patients with liver disease - Ann. Intern. Med., 1963, 58, 419-425.

8 - BADIN (J.), LEVY (C.) et CACHIN (M.) - Fréquence et signification des réactions de Waaler-Rose et des tests au latex positifs dans les maladies du foie - Rev. Int. Hép., 1963, 13, 655-667.

9 - BEALL (G.N.) - The nature of the complement-fixing antigen in normal human liver extracts - J. Lab. and Clin. Med., 1963, 61, 67-75.

10 - BECK (J.S.) - Variations in the morphological patterns of "auto-immune" nuclear fluorescence - Lancet, 1961, i, 1203-1205.

11 - BERG (P.A.), DONIACH (D.) and ROITT (I.M.) - Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I Localization of the antigen to mitochondrial membranes - J. Exp. Med., 1967, 126, 277-290

12 - BERG (P.A.), MUSCATELLO (U.), ROITT (I.M.) and DONIACH (D.) - Antibodies to mitochondrial inner membranes in the serum of patients with primary biliary cirrhosis - Prot. Biol. Fluids, 1967, 15, 341-346.

13 - BERG (P.A.), MUSCATELLO (U.), HORNE (R.W.), ROITT (I.M.) and DONIACH (D.) - Mitochondrial antibody in primary biliary cirrhosis. II The complement fixing antigen as a component of mitochondrial inner membranes - Brit. J. Exp. Path., 1969, 50, 200-208.

14 - BERG (P.A.), ROITT (I.M.), DONIACH (D.) and HORNE (R.W.) - Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. III Characterization of the inner-membrane complement fixing antigen - Clin. Exp. Immunology, 1969, 4, 511-525.

15 - BERG (P.A.), ROITT (I.M.), DONIACH (D.) and COOPER (H.M.) - Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. IV Significance of membrane structure for the complément fixing antigen - Immunology, 1969, 17, 281-293.

16 - BLUMBERG (B.S.), GERSTLEY (B.J.S.), HUNGERFORD (D.A.), LONDON (W.T.) and SUTNICK (A.I.) - A serum antigen (Australia Antigen) in down's syndrome, leukemia and hepatitis - Ann. Int. Med., 1967, 66, 924-931.

17 - BONOMO (L.), LO SPALLUTO (J.) and ZIFF (M.) - Anti gamma globulin factors in liver disease - Arthr. and Rheum, 1963, 6, 104-114.

18 - BONOMO (L.), TURSI (A.) and MINERVA (V.) - Immubofluorescence study of rheumatoïd factor in liver tissue of patients with rheumatoïd arthritis and hepatic diseases - J. Path. Bact., 1966, 92, 423-431.

19 - BOUCHIER (I.A.D.), RHODES (K.) and SHERLOCK (S.) - Serological abnomalities in patients with liver disease - Brit. Med. J., 1964, 1, 592-594.

20 - BULIGESCO (L.) - Recherches immunologiques sur les hépatites chroniques post virales - Acta Gastro. Ent. Belg., 1968, 31, 533-542.

21 - BULKLEY (B.H.), HEIZER (W.D.), GOLDFINGER (S.E.), ISSELBACHER (K.J.) and SHULMAN (N.R.) - Distinctions in chronic active hepatitis based on circulating hepatitis-associated antigen - Lancet, 1970, ii, 1323-1326.

22 - BUMBALO (T.S.), BELLANTI (J.A.) and TERPLAN (K.L.) - Plasma-cell hepatitis, case report with immunologie studies - Pediatrics, 1962, 29, 191-197.

23 - BURNET (F.M.) - Auto-immune disease II Pathology of the immune response - Brit. Med. J., 1959, 2, 720-725.

24 - CALABRESI (P.) and GREENBERG (M.) - Circulating antinuclear globulins in patients with chronic liver disease - J. Clin. Invest., 1960, 39, 976.

25 - CANTOR (H.M.) and DUMONT (A.E.) - Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system - Nature, 1967, 215, 744-745.

26 - CAVELL (B.) and LEONHARDT (T.) - Hereditary hypergammaglobulinémia and lupoïd hepatitis - Acta Med. Scand., 1965, 177, 751-759.

27 - CIOBANU (V.) et ZALARU (M.C.) - Sur le diagnostic de l'hépatite lupoïde - Rev. Int. Hép., 1969, 19, 299-313.

28 - COHEN (S.), OHTA (G.), SINGER (E.G.) and POPPER (H.) - Immunocytochemical study of gamma-globulin in liver in hepatitis and post necrotic cirrhosis - J. Exp. Med., 1960, 111, 285-294.

29 - COPPO (M. et TEDESCHI (G.) - Données immunologiques dans le domaine des cirrhoses - Rev. Int. Hép., 1966, 16, 163-167.

30 - DE BOER (W.G.R.M.), NAIRN (R.C.) and MAXWELL (A.) - Pernicious anaemia auto antibody to gastric parietal cells. Immunofluorescence test with rat stomach - J. Clin. Path., 1965, 18, 456-459.

31 - DEBRAY (C.), PAOLAGGI (J.B.) et PAOLAGGI (J.A.) - L'hépatite lupoïde - Rev. Int. Hép., 1963, 13, 375-411.

32 - DE GROOTE (J.), DESMET (V.J.), GEDICK (P.), KORB (G.), POPPER (H.), POULSEN (H.), SCHEUER (P.J.), SCHMID (M.), THALER (H.), UEHLINGER (E.) and WEPLER (W.) - Classification de l'hépatite chronique - Presse Med., 1968, 76, 2051-2052.

33 - DEICHER (H.R.G.), HOLMAN (H.R.) and KUNKEL (H.G.) - Anticytoplasmic factors in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and certain other diseases - Arthur. and Rheum., 1960, 3, 1 à 15.

34 - DEL PRETE (S.), CONSTANTINO (D.), DOGLIA (M.), GRAZIINA (A.), AJDUKIEWICZ (A.), DUDLEY (F.J.), FOX (R.A.) and SHERLOCK (S.) - Detection of a new serum-antigen in three epidemics of short-incubation hepatitis - Lancet, 1970, ii, 579-581.

35 - DIEDERICHSEN (H.) - Hetero antibody against bile canaliculi in patients with chronic, clinically active hepatitis - Acta Med. Scand., 1969, 186, 299-302.

36 - DIEDERICHSEN (H.) and GIPS (C.H.) - Bile-canaliculi antibody and chronic liver disease - 5th meeting of the European association for the study of the liver - Berne 3-5 septembre 1967 - Rapport du Congrès : 48-49.

37 - DOBIAS (G.) and BALAZ (M.) - Studies of the pathogenic role of humoral antibodies reacting with subcellular organ antigens. I Active immunization of rabbits with rat organ antigens - Immunology, 1967, 12, 373-387.

38 - DOBIAS (G.) and BALAZ (M.) - Studies of the pathogenic role of humoral antibodies reacting with subcellular organ antigens. II Passive immunization of rat with anti-rat rabbit immune sera - Immunology, 1967, 12, 389-394.

39 - DONIACH (D.), DELHANTY (J.), LINDQVIST (H.J.) and CATTERALL (R.D.) - Mitochondrial and other tissue auto-antibodies in patients with biological false positive reactions for syphilis - Clin. Exp. Immunol., 1970, 6, 871-884.

40 - DONIACH (D.), ROITT (I.M.), WALKER (J.G.) and SHERLOCK (S.) - Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoïd) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications - Clin. Exp. Immunol., 1966, 1, 237-262.

41 - DONIACH (D.) and WALKER (J.G.) - A unified concept of auto-immune hepatitis - Lancet, 1969, i, 813-815.

42 - DONIACH (D.), WALKER (J.G.) and ROITT (I.M.) - The significance of mitochondrial antibodies in liver disease - Acta Gastro. Ent. Belg., 1968, 31, 399-406.

43 - DONIACH (D.), WALKER (J.G.), ROITT (I.M.) and BERG (P.A.) - "Auto-allergie" hepatitis - New. Angl. J. Med., 1970, 282, 86-88.

44 - DORNER (M.M.), SIMON (E.A.) and MIESCHER (P.A.) - Studies on a liver specific antigen - Fed. Proc., 1962, 21, 43.

45 - DRESNER (E.) and TROMBLY (P.) - The latex-fixation reaction in nonrheumatic diseases - New. Engl. J. Med., 1959, 261, 980-988.

46 - DUDLEY (F.J.) and FOX (R.A.) - Immune response to haemocyanin in liver disease - 5th meeting of the European Association for the study of the liver - Berne 3-5 septembre 1970 - Rapport du Congrès, 15 et 16.

47 - DUMONDE (D.C.), ROODYN (D.B.) and PROSE (P.H.) - The effects of antibodies on cells. Studies on the interaction of rat liver mitochondria and lysosomes with antibody and complement - Immunology, 1965, 9, 177-191.

48 - ELLING (P.) and FABER (V.) - Antinuclear antibodies in infectious mononucleosis - Lancet, 1968, i, 918-919.

49 - ELLING (P.), RANLOV (P.) and BILDSOE (P.) - A genetic approach to the pathogenesis of hepatic cirrhosis (a clinical and serological study) - Acta Med. Scand., 1966, 179, 527-533.

50 - EMERATON (N.), NELKEN (D.) and BOSS (J.H.) - Organ specific antigens in rat liver - Israël J. Med. Sci., 1967, 3, 809-813.

51 - EYQUEM (A.) et GUROW (L.) - L'auto-immunité en hépatologie. L'exploration sérologique par déviation du complément, hémagglutination passive et pricipitation - Acta Gastro. Ent. Belg., 1968, 31, 379-398.

52 - FABER (V.) and ELLING (P.) - Antinuclear factors (A.N.F.) as determined by the immunofluorescent antibody technique - Acta Med. Scand., 1965, 177, 309-319.

53 - FABER (V.) and ELLING (P.) - Antinuclear factors in hepatic cirrhosis (with special reference to the different nuclear antigenicity of various tissues - Acta Path. Microbiol. Scand., 1967, 69, 11-18.

54 - FALLON (H.J.) - Active chronic hepatitis - Gastro-enterology, 1969, 57, 349-351.

55 - FEIZI (T.) - Immunoglobulins in chronic liver disease - Gut, 1968, 9, 193-198.

56 - FIASSE (R.) - L'étude des cellules immuno-compétentes dans les affections "auto-immunitaires" du foie - Acta Gastro. Ent. Belg., 1968, 31, 407-415.

57 - FIESSINGER (N.) - Des anticorps hépatiques chez les sujets atteints de lésions hépatiques en évolution - J. Physiol. Path. Gen. 1908, 10, 657-671.

58 - FODOR (O.) et PARAU (N.) - Les facteurs immunosériques non spécifiques dans l'hépatite chronique - Rev. Int. Hépat., 1967, 17, 589-604.

59 - FODOR (O.), POPESCU (C.), NICOARA (G.), PARAU (N.), TANASESCU (R.) et BAN (A.) - Contributions aux problèmes des manifestations immunologiquement auto-entretenues dans l'hépatite chronique - Rev. Int. Hép., 1963, 13, 181-191.

60 - FOX (R.A.), JAMES (D.J.), SCHEUER (P.J.), SHARMA (O.) and SHERLOCK (S.) - Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis - Lancet, 1969, i, 959-962.

61 - FOX (R.A.), JAMES (D.J.), SCHEUER (P.J.), SHARMA (O.) and SHERLOCK (S.) - Impaired lymphocyte response in primary biliary cirrhosis - Proc. Roy. Soc. Med., 1970, 63, 357-358.

62 - FOX (R.A.), NIAZI (S.P. and SHERLOCK (S.) - Hepatitis associated antigen in chronic liver disease - Lancet, 1969, ii, 609-612.

63 - FOX (R.A.), SCHEUER (P.J.), SHERLOCK (S.), SHARMA (O.) and JAMES (D.G.) - Delayed hypersensibility in primary biliary cirrhosis - Gut, 1968, 9, 729.

64 - FRIOU (G.J.) - Antinuclear antibodies : diagnostic, significance and methods - Arthr. and Rheum., 1967, 10, 151-159.

65 - GAJDUSEK (D.C.) - An "auto-immune" reaction against human tissue antigens in certain chronic diseases - Nature, 1957, 179, 666-668.

66 - GAJDUSEK (D.C.) - An "auto-immune" reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic disease. 1 Serological investigation - Arch. Int. Med., 1958, 101, 9-29.

67 - GATEAU (P.), SCOTTO (J.), CHICOT (D.), HOMBERG (J.C.), SALMON (C.) et CAROLI (J.) - Antigène Australia et hépatite - Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1971, 46, 15-23.

68 - GEALL (M.G.), SCHOENFIELD (L.J.) and SUMMERSKILL (W.H.J.) - Classification and treatment of chronic active liver disease - Gastroenterology, 1968, 55, 724-729.

69 - GEDULDIG (M.M.) and IBER (F.L.) - Skin testing of patients with chronic liver disease using their own liver antigen - Gastroenterology, 1962, 42, 475.

70 - GELZAYD (E.A.) and KIRSNER (J.B.) - Immunologic aspects of chronic active hepatitis in young people : a critical review of the recent litterature - Amer. J. Med. Sci., 1967, 253, 128-139.

71 - GITNICK (G.L.) GLEICH (G.I.), SCHOENFIELD (L.J.), BAGGENSTOSS A.H. et al. - Australia antigen in chronic active liver disease with cirrhosis - Lancet, 1969, ii, 285-288.

72 - GOCKE (D.J.) and KAVEY (N.B.) - Hepatitis antigen. Correlation with disease and infectivity of blood donors - Lancet, 1969, i, 1055-1059.

73 - GOCKE (D.J.), PREISIG (R.), MORRIS (T.Q.), MACKAY (D.G.) and BRADLEY (S.E.) - Experimental viral hepatitis in the dog : production of persistent disease in partially immune animals - J. Clin. Invest., 1967, 46, 1506-1517.

74 - GÖKCEN (M.) - Auto-immunity in liver disease. Serologic investigations with clinical correlations - J. Lab. Clin. Med., 1962, 59, 533-541.

75 - GÖKCEN (M.) and ZINNEMAN (H.H.) - Liver "auto antibodies" in a case of drug induced jaundice - Gastroenterology, 1963, 44, 69-72.

76 - GOLDGRABER (M.B.) and KIRSNER (J.B.) - The hypersensitive state and the liver : a critical review - Amer. J. Med. Sci., 1961, 241, 109 à 125.

77 - GOOD (R.A.) and PAGE (A.R.) - Fatal complications of virus hepatitis in two patients with agammaglobulinemia - Amer. J. Med., 1960, 29, 804-810.

78 - GOUDIE (R.B.), MAC SWEEN (R.N.M.) and GOLDBERG (D.M.) - Serological and histological diagnosis of primary biliary cirrhosis - J. Clin. Path., 1966, 19, 527-538.

79 - GRANJON (B.) - Les hépatites chroniques évolutives (à propos de quatre observations pédiatriques - Thèse Médecine Marseille, 1970, 424 p. .

80 - HADZIYANNIS (S.), FEIZI (T.), SCHEUER (P.J.) and SHERLOCK (S.) - Immunoglobulin containing cells in the liver - Clin. Exp. Immunol., 1969, 5, 499-514.

81 - HADZIYANNIS (D.), SCHEUER (P.J.), FEIZI (T.), NACCARATO (R.), DONIACH (D.) and SHERLOCK (S.) - Immunological and histological studies in primary biliary cirrhosis - J. Clin. Path., 1970, 23, 95-98.

82 - HARTMANN (L.), FILITTI-WURMSER (S.) et OLLIER (M. P.) - Evaluation des immunoglobulines sériques au cours des cirrhoses du foie. II Les cirrhoses dysglobulinémiques - Arch. Franç. Mal. App. Dig., 1967, 56, 86.

83 - HAVENS (W.P.) - Role of auto-immune mechanisms in liver disease - Ann. N.Y. Acad. Sci., 1963, 104, 1074-1079.

84 - HECHT (Y.) - Un tournant en hépatologie : l'antigène Australia - Rev. Med. Chir. Mal. Foie : Editorial, 1969, 44, 199-200.

85 - HECHT (Y.) - De l'antigène au virus de l'hépatite - (Entretien avec) Concours Med., 1970, 92, 505-508.

86 - HECHT (Y.) et CHEVREL (B.) - Aspect immunitaire des hépatites chroniques. Incidences thérapeutiques - Concours Med., 1967, 89, 5795-5805.

87 - HENNING (N.), SCHEIFFARTH (F.) et WARNATZ (K.) - Etude de l'hépatite chronique du point de vue immunologique - Maroc Med., 1965, 44, 527-528.

88 - HOBBS (J.R.) - Primary biliary cirrhosis. Positive antibody tests associated with increased immunoglobulin (I g M) - Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 59, 567-568.

89 - HOBBS (J.R.) - Serum proteins in liver disease - Proc. Roy. Soc. Med., 1967, 60, 1250-1254.

90 - HOLBOROW (E.J.), ASHERSON (G.L.), JOHNSON (G.D.), BARNES (R.D.S.) and CARMICHAEL (D.S.) - Antinuclear factor and other antibodies in blood and liver diseases - Brit. Med. J., 1963, 9, 656 - 658.

91 - HOMBERG (J.C.) - Les anticorps anti-tissus en pathologie humaine - Nouv. Rev. Franç. Hemat., 1970, 10, 339-354.

92 - HOMBERG (J.C.) et GERBAL (A.) - Les anticorps anti-tissus en pathologie humaine - Confrontations, 1970, 11, 29-47.

93 - HOWAT (H.T.), RALSTON (A.J.), VARLEY (H.) and WILSON (J.A.C.) - The late results of long-terme treatment of primary biliary cirrhosis by corticostéroïds - Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1966, 16, 227-237.

94 - HUNTER (J.), CARELLA (M.), WILLIAMS (R.), TAYLOR (P.E.), ZUKERMAN (A.J.) and BIRD (R.G.) - Hepatitis associated antigen and paramyxovirus-like particles in heroin addicts and patients with chronic liver disease - 5th meeting of the European Association for the study of the liver - Berne 3-5 septembre 1970 - Rapport du congrès : 21-22.

95 - HUNTER (F.M.), SPARKS (R.D.) and SALZMAN (R.T.) - Auto-agglutinins in hepatic disease - Gastroenterology, 1960, 39, 394-403.

96 - IRONSIDE (P.N.J.), DE BOER (W.G.R.M.) and NAIRN (R.C.) - Smooth muscle antibody in lupoïd hepatitis - Lancet, 1966, i, 1210.

97 - JOHNSON (G.D.), HOLBOROW (E.J.) and GLYNN (L.E.) - Antibody to smooth muscle in patients with liver disease - Lancet, 1965, ii, 878-879.

98 - JOHNSON (G.D.), HOLBOROW (E.J.) and GLYNN (L.E.) - Antibody to liver in lupoïd hepatitis - Lancet, 1966, ii, 416-418.

99 - JOSKE (R.A.) and KING (W.E.) - The "LE cell" phenomenon in active chronic viral hepatitis - Lancet, 1955, ii, 477-479.

100 - KABOTH (U.), ARNDT (H.J.), SCHOBER (A.), VIDO (I.), SELMAIR (H.) and CREUTZFELDT (W.) - Frequency of Australia SH antigen with immunodiffusion and complement-fixation test in acute hepatitis and chronic liver disease - 5th meeting of the European Association for the study of the liver - Berne 3-5 septembre 1970 - Rapport du congrès : 22.

101 - KANTOR (F.S.) and KLATSKIN (G.) - Serological diagnosis of primary biliary cirrhosis - Trans. Ass. Am. Physns., 1967, 80, 267-274.

102 - KROHN (K.), FINLAYSON (N.D.C.), JOKELAINEN (P.T.), ANDERSON (K.E.) and PRINCE (A.M. - Electron microscopical and immunological observations on the serum hepatitis (S.H.) antigen in primary biliary cirrhosis - Lancet, 1970, ii, 379-383.

103 - LACHMANN (P.J.) and KUNKEL (H.G.) - Correlation of antinuclear antibodies and nuclear staining patterns - Lancet, 1961, ii, 436-437.

104 - LACHMANN (P.J.), MÜLLER-EBERHARD (H.J.), KUNKEL (H.G.) and PARONETTO (F.) - The localization of in vivo bound complement in tissue sections - I. Exp. Med., 1962, 115, 63-82.

105 - LAW (D.H.), PERRINE (J.D.) and BAUMGARTNER (L.F.) - Diagnostic significance of myeloma-like peaks on paper electrophoresis - Clin. Res., 1966, 14, 300.

106 - LEBACQ (E.), FAUCHET (M.C.) et SMEETS (F.) - Etudes immunologiques dans deux cas d'hépatite chronique active associée à une colite ulcéreuse - Acta Gastro-Ent. Belg., 1969, 32, 447-456.

107 - LEE (F.I.) - Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic liver disease - Lancet, 1965, ii, 1043-1046.

108 - LEVY (V.G.), KOWALCZIK-ROSZTEJ (N.), SALMON (C.) et CAROLI (J.) - Etude des anticorps sériques au cours des maladies du foie - Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1969, 44, 209-220.

109 - LODS (J.C.) - Introduction à l'étude immunologique des maladies du foie et du pancréas - Thèse Médecine Paris, 1962, 224 p.

110 - LODS (J.C.) - Les hépatites dites auto-immunes - Nice Med., 1968, 6, 91-93.

111 - LODS (J.C.), PAOLAGGI (J.A.) et DEBRAY (C.) - Les maladies auto-immunes du foie : principes généraux et applications pratiques - Rev. Int. Hép., 1967, 17, 575-581.

112 - LONDON (W.T.), MILLMAN, SUTNICK (A.I.) and BLUMBERG (B.S.) - Australia antigen and viral hepatitis - Rev. Franç. Etudes clin. et biol., 1969, 14, 961-963.

113 - LONDON (W.T.), SUTNICK (A.I.) and BLUMBERG (B.S.) - Australia antigen and acute viral hepatitis - Ann. Int. Med., 1969, 70, 55-59.

114 - MACKAY (I.R.) - Primary biliary cirrhosis - A case with systemic lesions and circulating anti-tissue antibody.

115 - MACKAY (I.R.) - The probleme of persisting destructive disease of the liver - Gastroenterology, 1961, 40, 617-626.

116 - MACKAY (I.R.) and GAJDUSEK (D.C.) - An "auto-immune" reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic diseases - II clinical correlations - Arch. Intern. Med. 1958, 101, 30-46.

117 - MACKAY (I.R.), TAFT (L.I.) and COWLING (D.C.) - Lupoïd hepatitis - Lancet, 1956, ii, 1323-1326.

118 - MACKAY (I.R.), TAFT (L.I.) and COWLING (D.C.) - Lupoïd hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus - Lancet, 1959, i, 65-69.

119 - MACKAY (I.R.), WEIDEN (S.) and HASKER (J.) - Auto-immune hepatitis - Ann. N.Y. Ac. Sci., 1965, 124, 767-780.

120 - MACKAY (I.R.) and WHITTINGHAM (S.) - "Auto-immune" chronic hepatitis - Postgrad. Med., 1967, 41, 72-83.

121 - MAC KELVEY (E.M.) and FAHEY (J.L.) - Immunoglobulin changes in disease = quantitation on the basis of heavy polypectide chains, IgG (γG), IgA (γA), IgM (γM), and light polypeptide chains, Type K (I) and Type L (II) - J. Clin. Invest., 1965, 44, 1778-1787.

122 - MAC LACHLAN (M.J.), RODNAN (G.P.), COOPER (W.M.) and FENNEL (R.H.) - Chronic active ("lupoïd") hepatitis - a clinical, serological and pathological study of 20 patients - Ann. Intern. Med., 1965, 32, 425-462.

123 - MARGOLIS (G.), KILHAM (L.) and RUFFOLO (P.R.) - Rat virus disease, an experimental model of neonatal hepatitis - Exper. Mol. Pathol., 1968, 8, 1-20.

124 - MATHEWS (J.D.) and MACKAY (I.R.) - Australia antigen in chronic hepatitis in Australia - Brit. Med. J., 1970, 1, 259-261.

125 - MICHON (P.), LARCAN (A.), BURTIN (P.) et STREIFF (F.) - Hypergammaglobulinémie de type mielomateux au cours d'une cirrhose - Sang, 1960, 31, 251-255.

126 - MIESCHER (P.A.), WIEDERMANN (G.), HIRSCHHORN (R.) and WEISSMANN (G.) - Possible protective activity of anti lysosomal auto-antibodies in hepatitis - J. Clin. Invest., 1964, 43, 1266.

127 - MILGROM (F.), TUGGAC (Z.M.) and WITEBSKY (E.) - Organ-specific antigens of liver, testicles and pituitary - J. Immunol., 1965, 94, 157-163.

128 - MISTILIS (S.P.) and BLACKBURN (C.R.B.) - Active chronic hepatitis - Amer. J. Med., 1970, 48, 484-495.

129 - MOUNITION (L.) - Etude anatomo-clinique et ultrastructurale de 3 cas de cirrhose biliaire primitive - Thèse Médecine Marseille, 1970, 50 p.

130 - NAKACHE (J.P.), SALMON (D.), GREMY (P.), GERBAL (A.), HOMBERG (J.C.), SALMON (C.), ROCHANT (H.), HECHT (Y.), CAROLI (J.) - Etude immunologique de la maladie cirrhotique - Analyse statistique de 106 observations - Rev. Europ. Etudes clin. et biol., 1970, 15, 71-80.

131 - NAUDIN (G.) - Le point sur l'antigène Australia - Les livrets du médecin, 1970, 11, 401-407.

132 - NOCTON (F.) - Les techniques immunologiques utilisées en pathologie hépatique - Rev. Int. Hépat., 1966, 16, 127-150.

133 - NOGALLER (A.M.) and SMOLYAKOVA (G.M.) - The significance of determination of circulation of the antihepatic antibodies for the assessment of activity of chronic hepatitis and liver cirrhosis - Ter. Arkh, 1968, 40, 62-66.

134 - NORUP (G.) - Complement-fixing liver antibodies - 2- Occurence in a material of patients with chronic hepatitis - Acta Path. Microbiol. Scand., 1967, 69, 404-416.

135 - NORUP (G.) - Complement-fixing liver antibodies - 3- Their serological relationship to thyroïd and rheumatoïd factors in patients with chronic hepatitis and in normal blood donors - Acta Path. Microbiol. Scand., 1967, 70, 405-420.

136 - PAGE (A.R.) and GOOD (R.A.) - "Plasma cell" hépatitis with special attention to steroid therapy - J. Dis. Child., 1960, 99, 288-314.

137 - PAGE (A.R., GOOD (R.A.) and POLLARA (B.) - Long term results of therapy in patients with chronic liver disease associated with hypergammaglobulinemia - Amer. J. Med., 1969, 47, 765-774.

138 - PARONETTO (F.) - Immunologic aspects of liver diseases - In POPPER (H.) and SCHAFFNER (F.) Eds. = Progress in liver diseases - Grune and Stratton - New-York, 1970, volume III, 299-318.

139 - PARONETTO (F.), HOROWITZ (R.E.), SICULAR (A.), BURROWS (L.), KARK (A.E.) and POPPER (H.) - Immunologic observations on homografts - I The canine liver - Transplantation, 1965, 3, 303-317.

140 - PARONETTO (F.) and POPPER (H.) - Aggravation of hepatic lesions in mice by in vivo localization of immune complexes (auer hepatitis) - Amer. J. Path., 1965, 47, 549-563.

141 - PARONETTO (F.) and POPPER (H.) - Chronic liver injury induced by immunologic reactions - Cirrhosis following immunization with heterologous sera - Amer. J. Path., 1966, 49, 1087-1101.

142 - PARONETTO (F.) and POPPER (H.) - Hetero, iso and auto-immune phenomena in the liver.-
In Miescher (P.A.) and Muller-Eberhard (H.J.) Eds. = Testbook of Immunopathology - Grune and Stratton - New-York, 1969, Vol. II, 562-583.

143 - PARONETTO (F.), RUBIN (E.) and POPPER (H.) - Local formation of gammaglobulin in the diseased liver, and its relation to hepatic necrosis - Lab. Invest., 1962, 11, 150-158.

144 - PARONETTO (F.), SCHAFFNER (F.), MUTTER (R.D.), KNIFFEN (J. C.) and POPPER (H.) - Circulating antibodies to bile ductular cells in various liver diseases - J.A.M.A., 1964, 187, 503-506.

145 - PARONETTO (F.), SCHAFFNER (F.) and POPPER (H.) - Immunocyto-chemical reaction of serum of patients with hepatic diseases with hepatic structures - Proc. Soc. Exper. Biol. (N.Y.), 1961, 106, 216-219.

146 - PARONETTO (F.), SCHAFFNER (F.) and POPPER (H.) - Immunocytochemical and serologic observations in primary biliary cirrhosis - New Engl. J. Med., 1964, 271, 1123-1128.

147 - PARONETTO (F.), SCHAFFNER (F.) and POPPER (H.) - Antibodies to cytoplasmic antigens in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis - J. Lab. Clin. Med., 1967, 69, 979-988.

148 - PARONETTO (F.), WOOLF (N.), KOFFLER (D.) and POPPER (H.) - Response of the liver to soluble antigen antibody complexes - Gastroenterology, 1962, 43, 539-546.

149 - PELTIER (A.P.) - Les facteurs antinucléaires : signification clinique et immuno-pathologique I - Presse Med., 1970, 78, 1969-1973.

150 - PELTIER (A.P.) - Les facteurs antinucléaires : signification clinique et immuno-pathologique II - Presse Med., 1970, 78, 2241-2244.

151 - PINCKARD (R.N.) and WEIR (D.M.) - Antibodies against to mitochondrial fraction of liver after toxic liver damage in rats - Clin. Exp. Immunol., 1966, 1, 33-43.

152 - PIPITONE (V.) - Lymphocyte stimulation and liver disease - Lancet, 1967, i, 849-850.

153 - POPPER (H.) - What is chronic hepatitis ? - Gastroenterology, 1966, 50, 444-448.

154 - POPPER (H.) - Primary biliary cirrhosis - Rev. Int. Hep., 1966, 16, 239-250.

155 - POPPER (H.) - Aspects immunologiques des maladies hépatiques chroniques - Triangle, 1967, 7, 136-141.

156 - POPPER (H.), PARONETTO (F.) and SCHAFFNER (F.) - Immune processes in the pathogenesis of liver disease - In auto-immunity experimental and clinical aspects - Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, 124, 781-799.

157 - PRINCE (A.M.) - An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis - Proc. Nat. Acad. Sc. U.S.A., 1968, 60, 814-821.

158 - PRINCE (A.M.), HARGROVE (R.L.) and JEFFRIES (G.H.) - The role of serum hepatitis virus in chronic liver disease - Clin. Res., 1969, 17, 461.

159 - REINICKE (V.) and NORDENFELT (E.) - Hepatitis-associated antigen in chronic liver disease - Lancet, 1970, i, 141-142.

160 - RICHTER (M.), SARGENT (A.U.), MYERS (J.) and ROSE (B.) - Production of autoantibodies in rats immunised with homologous or heterologous liver - Immunology, 1966, 10, 211-215.

161 - RODRIGUEZ (M.), PARONETTO (F.), SCHAFFNER (F.) and POPPER (H.) - Antimitochondrial antibodies in jaundice following drug administration - J.A.M.A., 1969, 208, 148-150.

162 - RUBIN (E.), SCHAFFNER (F.) and POPPER (H.) - Primary biliary cirrhosis - Amer. J. Path., 1965, 46, 387-407.

163 - RÜMKE (P.) and BUTER (H.A.) - Detection of antibodies against mitochondria by the fluorescent antibody technique with smears of rat liver cells - Nature, 1967, 215, 1480-1481.

164 - SARGENT (A.U.), MYERS (J.) and RICHTER (M.) - The immune response to circulating autologous hepatocellular antigens - J. Immunol., 1965, 96, 268-272.

165 - SARGENT (A.U.), MYERS (J.), ROSE (B.) and RICHTER (M.) - Organ and species specificity of rat hepato cellular antigens - Immunology, 1966, 10, 199-210.

166 - SCALISE (G.), LECCHINI (P.M.) con BOGGIANO (C.A.) - Aspetti immunologici dell'epatite chronica attiva (osservazioni immunoelettroforetiche) - Min. Med., 1967, 58, 4563-4572.

167 - SCHEIFFARTH (F.) - Der stand der immunopathologie auf dem gebiet der chronischen hepatitis - Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med., 1968, 74, 778-783.

168 - SCHEIFFARTH (F.), WARNATZ (H.) and ESSING (H.G.) - Serological studies of auto-antibodies in acute and chronic liver disease - Int. Arch. Allergy, 1965, 28, 240-249.

169 - SCHEIFFARTH (F.), WARNATZ (H.) and MAYER (K.) - Studies concerning the importance of mononuclear cells in the development of experimental hepatitis - J. Immunol., 1967, 98, 396-401.

170 - SCHEIFFARTH (F.), WARNATZ (H.), OTTENJANN und RITTER (H.)- Die lymphocytentransformation bei der chronischen hepatitis und anderen lebererkrankungen - Arch. Klin. Med., 1969, 216, 447-456.

171 - SCHEIFFARTH (F.), WARNATZ (H.) and SCHMIDT (H.J.) - Immunological studies on the development of experimental hepatitis in thymectomized mice - Int. Arch. Allergy, 1967, 32, 308-317.

172 - SCHEUER (P.J.) - Primary biliary cirrhosis - Proc. Roy. Soc. Med., 1967, 60, 1257-1260.

173 - SCHEUER (P.J.) - Hépatite chronique évolutive et cirrhose biliaire primitive - Communication personnelle - Marseille 1970.

174 - SCHNEIDER (W.) - Zur diagnostik and therapie der hepatitis mit autoagressionscharakter - Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med., 1968, 74, 537-539.

175 - SCOTTO (J.) and HOMBERG (J.C.) - Does Australia antigen appear in the liver in certain types of viral hepatitis in the form of specific cytoplasmic inclusion bodies ? 5th meeting of the European Association for the study of the liver - Berne 3-5 septembre 1970 - Rapport du congrès : p. 38.

176 - SELIGMANN (M.) et CANNAT (A.) - Les anticorps antinucléaires du lupus érythémateux disséminé - Rev. Prat., 1965, 15, 2533-2543.

177 - SHERLOCK (S.) - Cirrhose biliaire primitive - Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1967, 42, 283-286.

178 - SHERLOCK (S.) - Immunological aspects of active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis - Acta Gastro-Ent. Belg., 1968, 31 , 416-423.

179 - SHERLOCK (S.) - Diseases of the liver and biliary system - 4th ed. Blackwell-Oxford, 1968 - (Spécialement : primary biliary cirrhosis : 305-316 - cryptogenic cirrhosis : 310, 400-403, - active chronic hepatitis : 425-434).

180 - SHERLOCK (S.), DATTA (D.V.) and WALKER (J.G.) - Prognosis and treatment of primary biliary cirrhosis - Rev. Int. Hep., 1966, 16, 217-223.

181 - SHERLOCK (S.), FOX (R.A.), NIAZI (S.P.) and SCHEUER (P.J.) - Chronic liver disease and primary liver-cell cancer with hepatitis associated Australia antigen in serum - Lancet, 1970, i, 1243-1247.

182 - SOTGIU (G.), PISI (E.) et CAVALLI (G.) - Hépatite et cirrhose biliaires primitives - Aspects étiopathogénétiques, cliniques, histologiques et immunologiques - Rev. Int. Hép., 1966, 16, 251-281.

183 - SOULIER (J.P.) - Recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant en transfusion sanguine - Presse Med., 1970, 78, 485-486.

184 - SOULIER (J.P.), COUROUCE-PAUTY (A.M.), BENAMOU-DJIANE (D.) - Recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant Presse Med., 1970, 78, 487-490.

Recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant - Presse Med., 1970, 78, 487-490.

185 - STEINER (J.W.), CARRUTHERS (J.S.), BAUMAL (R.) and KALIFAT (S.R.) - Experimental immunologic liver injury and the concept of autodestruction - Canad. Med. Assoc. J., 1961, 85, 1369-1376.

186 - STURGILL (B.C.) and CARPENTER (R.R.) - Antibody to ribosomes in systemic lupus erythematosus - Arthr. and Rheum., 1965, 8, 213-218.

187 - SUTNICK (A.I.), LONDON (W.T.) and BLUMBERG (B.S.) - Australia antigen and the quest for a hepatitis virus - Amer. J. Dig. Dis., 1969 14, 189-194.

188 - SUTNICK (A.I.), LONDON (W.T.), GERSTLEY (B.J.S.), CRONLAND (M.M.) and BLUMBERG (B.S.) - Anicteric hepatitis associated with Australia antigen - J.A.M.A., 1968, 205, 670-674.

189 - SVEC (K.H.), BLAIR (J.D.) and KAPLAN (M.H.) - Immunopathologic studies of systemic lupus erythematosus (S.L.E.) - I Tissue-bound immunoglobulins in relation to serum antinuclear immunoglobulins in SL and in chronic liver disease with LE-cell factor - J. Clin. Path., 1967, 46, 558-568.

190 - SZECSEY (G.), DOBIAS (G.) and KEREKES (E.) - Comparative immunological studies in liver diseases - J. Clin. Path., 1966, 19, 275-278.

191 - TOBIAS (H.), SAFRAN (A.P.) and SCHAFFNER (F.) - Lymphocyte stimulation and chronic liver disease - Lancet, 1967, i, 193-195.

192 - TOMASI (T.B.) and TISDALE (W.A.) - Serum gammaglobulins in acute and chronic liver diseases - Nature, 1964, 201, 834-835.

193 - VACHON (A.), TETE (R.), GAUTHIER (J.), CHAPUY (H.) et SILIE (M.) - Hépatites ictérigènes à évolution cirrhogène avec anticorps antinucléaires - Arch. Franç. Mal. Appar. Dig., 1968, 57, 657-676.

194 - VARAY A., HARTMANN (L.), OLLIER (M.P.) et DRAIN (J.D.) - Cirrhoses dysglobulinémiques et atypiques : aspects immunologiques - Rev. Int. Hep., 1967, 17, 621-634.

195 - VARAY (A.) et RAIN (J.P.) - Les cirrhoses dysglobulinémiques - 1. Etude nosologique, clinique et anatomique - Arch. Franç. Mal. Appar. Dig., 1967, 56, 84-86.

196 - VOGT (P.) - Distribution of tissue- specific antigens in centrifugal fractions of rat liver - Nature, 1958, 162, 1807-1808.

197 - WALKER (J.G.) and DONIACH (D.) - Antibodies and immunoglobulins in liver disease - Gut, 1968, 9, 266-269.

198 - WALKER (J.G.), DONIACH (D.) and DONIACH (I.) - Mitochondrial antibodies and subclinical liver disease - Quart. J. Med., 1970, 39, 31-48.

199 - WALKER (J.G.), DONIACH (D.), ROITT (I.M.) and SHERLOCK (S.) - Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis - Lancet, 1965, i, 827-831.

200 - WALKER (J.G.), DONIACH (D.), ROITT (I.M.) and SHERLOCK (S.) - Immune studies in liver diseases - In "The liver" - Colston papers, Read A.E. ed. Butterworths, London, 1967, Vol. XIX, 83-91.

201 - WARNATZ (H.) and SCHEIFFARTH (F.) - Cellular-fixed antibodies in transplantation immunity - Nature, 1964, 201, 408-409.

202 - WEIR (D.M.) - Liver autoantibody in the rat. Immunology, 1963, 6, 581-591.

203 - WEIR (D.M.), HOLBOROW (E.J.) and JOHNSON (G.D.) - A clinical study of serum antinuclear factor - Brit. Med. J., 1961, 1, 933-937.

204 - WESSLER (S.) and AVIOLI (L.A.) - Primary biliary cirrhosis - J.A.M.A., 1968, 206, 1285-1288.

205 - WHITBECK (E.G.) and ROSENBERG (L.T.) - Antigenic properties of microsomes from Guinea - pig spleen, liver au lymph nodes - Immunology, 1964, 7, 363-374.

206 - WHITTINGHAM (S.), IRWIN (J.), MACKAY (I.R.) and SMALLEY (M.) - Smooth muscle auto-antibody in "autoimmune" hepatitis - Gastroenterology, 1966, 51, 499-505.

207 - WHITTINGHAM (S.), MACKAY (I.R.) and IRWIN (J.) - Auto-immune hepatitis - Immunofluorescence reactions with cytoplasm of smooth muscle and renal glomerular - Lancet, 1966, i, 1333-1335.

208 - WIEDERMANN (G.) and MIESCHER (P.A.) - Cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus - Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, 124, 807-815.

209 - WOLLHEIM (F.A.) - Inverse effect on the serum levels of γG and γM globulins after prednisone treatment of lupoïd hepatitis - Clin. Exp. Immunol., 1967, 2, 497-500.

210 - WRIGHT (R.) - Australia antigen and smooth muscle antibody in acute and chronic hepatitis - Lancet, 1970, i, 521-522.

211 - WRIGHT (R.), MAC COLLUM (R.W.) and KLATSKIN (G.) - Australia antigen in acute and chronic liver disease - Lancet, 1969, ii, 117-121.

212 - WRIGHT (R.), MAC COLLUM (R.W.) and KLATSKIN (G.) - Australia antigen in acute and chronic liver disease - Clin. Res., 1969, 17, 314.

213 - X... - Australia antigen and hepatitis - Brit. Med. J., 1970, 1, 247-248.

214 - YOON (D.S.), SHIM (B.S.) and KIL (T.S.) - Bile-specific protein components in human hepatic bile - J. Labor. Clin. Med., 1966, 67, 640-649.

215 - ZLOTNICK (A.) and RODNAN (G.P.) - Immunoelectrophorese of serum in lupoïd hepatitis - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1962, 109, 742-746.

216 - ZUCKERMAN (A.J.), TAYLOR (P.E.) and ALMEIDA (J.D.) - Presence of particles other than the Australia - SH Antigen in a case of hepatitis with cirrhosis - Brit. Med. J., 1970, 1, 262-264.

TABLE DES MATIERES

PLAN GENERAL 23

INTRODUCTION ET GENERALITES 25

PREMIERE PARTIE : RAPPEL CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE 29

Chapitre I : L'hépatite chronique évolutive 31

Chapitre II : La cirrhose cryptogénétique 35

Chapitre III : La cirrhose biliaire primitive 37

DEUXIEME PARTIE : LES DONNEES IMMUNOLOGIQUES. LEUR INTERET DIAGNOSTIQUE 41

Chapitre I : Généralités 45

Chapitre II : Etude analytique des tests immunologiques 47

I : Les tests qui mettent en évidence des modifications des protéines sériques 47

II : Les tests qui explorent l'immunité à médiation humorale 53

III : Les tests qui explorent l'immunité à médiation cellulaire 114

Chapitre III : Etude synthétique : les profils immunologiques 120

TROISIEME PARTIE : LES DONNEES IMMUNOLOGIQUES. LEUR INTERET PATHOGENIQUE 123

Chapitre I : Arguments en faveur de l'auto-immunité 125

I : Arguments apportés par l'étude de l'immunité humorale 126

II : Arguments apportés par l'étude de l'immunité cellulaire 127

III : Arguments expérimentaux 128

IV : Les théories auto-immunes 133

Chapitre II : Arguments en faveur de la persistance du ou des virus de l'hépatite 136

I : Généralités 136

II : La présence de l'antigène Australia dans les hépatopathies chroniques évolutives 137

III : Conception actuelle 137

QUATRIEME PARTIE : L'EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE DE NOS CAS 139

Chapitre I : Matériel et méthodes 141

Chapitre II : Les observations 145

I : Les observations des malades présentant une hépatite chronique évolutive ou une cirrhose évolutive 145

II : Les observations des malades présentant une cirrhose biliaire primitive 162

Chapitre III : Les résultats 177

Chapitre IV : Discussion 206

CONCLUSION 215

BIBLIOGRAPHIE 219

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

CENTRE REGIONAL DE DOCUMENTATION PEDAGOGIQUE
SERVICE D'IMPRESSION
55, Rue Sylvabelle - 13 - MARSEILLE 6ème

Dépôt légal : 2ème trim. 1971